

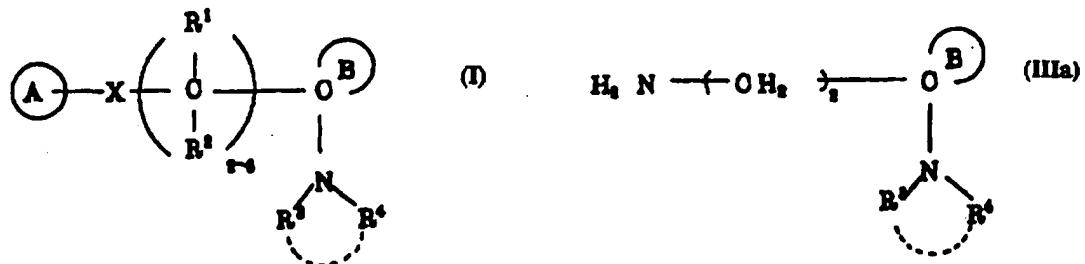


## 特許協力条約に基づいて公

(51) 国際特許分類6 C07C 211/35, 229/64, 235/54, 237/36, C07D 227/04, 227/06, 235/04, 235/24, 265/36, 295/12, 307/78, 309/14, 311/04, 333/34, 333/38, 335/02, 487/04, A61K 31 /165, 31/27, 31/335, 31/395		A1	(11) 国際公開番号  (43) 国際公開日	WO96/05166 1996年2月22日(22.02.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01587	(22) 国際出願日 1995年8月9日(09.08.95)		太田光昭(OHTA, Mitsuaki)[JP/JP] 〒300-24 茨城県筑波郡谷和原村綱の台三丁目9番11号 Ibaraki, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平6/189252 1994年8月11日(11.08.94) JP	(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 鈴木健師(SUZUKI, Takeshi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市高野台三丁目14番20号 Ibaraki, (JP) 今西直樹(IMANISHI, Naoki)[JP/JP] 板鼻弘恒(ITAHANA, Hirotune)[JP/JP] 四月朔日晋(WATANUKI, Susumu)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9号 Ibaraki, (JP) 鎌戸 稔(KAMATO, Takeshi)[JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野七丁目9番5号 Chiba, (JP) 宮田桂司(MIYATA, Keiji)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市吾妻四丁目15番5-101 Ibaraki, (JP)	添付公開書類  国際調査報告書			

(54) **Tide : SUBSTITUTED AMINE DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME**

(54) 発明の名称 置換アミン誘導体及びその医薬組成物

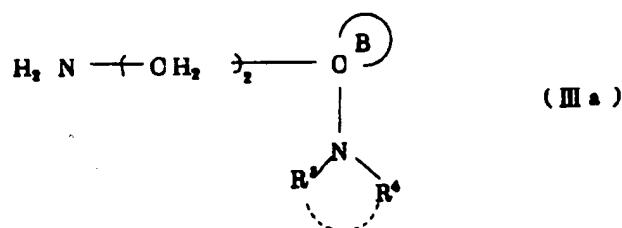
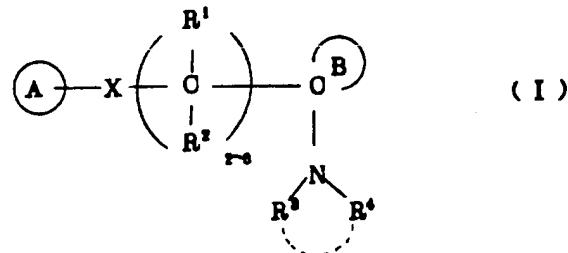


**(57) Abstract**

A substituted amine derivative represented by general formula (I), having an agonistic activity on 5-HT<sub>4</sub> receptors, and useful as a 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist for preventing and/or treating diseases accompanied with the insufficiency of such an agonistic activity, such as central nervous system disorder or digestive tract movement disorder, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a medicinal composition containing the same, and an intermediate represented by general formula (IIa) wherein ring A represents a benzene ring, a heterocycle containing N, S or O, etc.; X represents -CONR<sub>5</sub>, etc.; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent each hydrogen or lower alkyl; ring B represents a cycloalkane ring or a heterocycle containing N, S or O; and R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each hydrogen or lower alkyl, or R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and the adjacent nitrogen atom are combined together to represent a heterocycle.

## (57) 要約

5-HT<sub>4</sub>受容体作動活性を有し、中枢神経系障害、消化管運動障害等 5-HT<sub>4</sub>受容体作動の不調を伴う疾患の予防及び/又は治療用の 5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬として有用な、式(I)で示される置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、その医薬組成物、並びに式(IIIa)で示される中間体。



(式中の記号は以下の意味を示す。

A環：ベンゼン環、N、S、Oを含む複素環等。

X：式-C(=O)NR<sup>3</sup>-等。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>：水素原子又は低級アルキル基。

B環：シクロアルカン環、又はN、S、Oを含む飽和複素環。

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>：水素原子又は低級アルキル基、または、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>

と隣接窒素原子とが一体となった、飽和複素環。)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LLR	リベリア	ROU	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RUD	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SDE	スードアン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SEG	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SSG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	ギリス	MC	モナコ	SSK	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SSN	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	TD	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	スラバquia共和国	TG	チャード
BY	ブルルーシ	IIS	アイスランド	MN	マリ	TJ	トーゴ
CA	カナダ	IT	イタリー	MR	モンゴル	TM	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	モーリタニア	TR	トルクメニスタン
CG	コング	KE	ケニア	MX	モーリシャス	TT	トルコ
CH	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	モラウイ	UA	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KM	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウクライナ
CM	カムルーン	KR	大韓民国	NOZ	オランダ	US	ウガンダ
CN	中国	KZ	カザフスタン	PL	ノルウェー	VN	米国
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン		ニュージーランド		ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ				ポーランド		ヴィエトナム

## 明細書

## 置換アミン誘導体及びその医薬組成物

## 技術分野

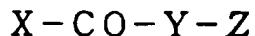
本発明は、5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬として有用な新規な置換アミン誘導体、その製薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物並びにその中間体に関する。

## 背景技術

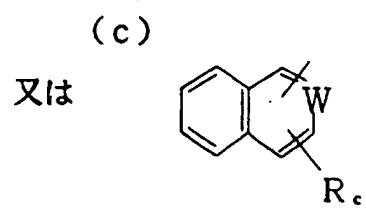
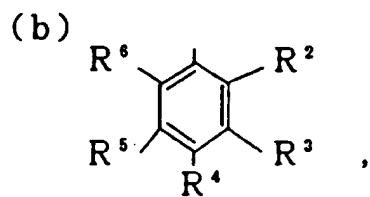
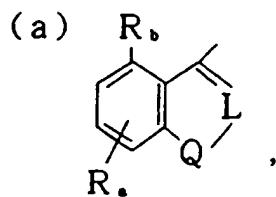
セロトニン(5-HT)受容体には、複数のサブタイプが存在することが認識されており、5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>および5-HT<sub>4</sub>受容体等に分類されている。

本発明の化合物は、中枢および末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系など生体に広く分布する5-HT<sub>4</sub>受容体の有効かつ選択的な作動薬として作用する。本発明化合物は、直接的あるいは遠心性神経終末よりアセチルコリンを遊離させることにより間接的にその作用を発現する。従って、5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬は、中枢神経系、消化器系、循環器系、泌尿器系などの障害に対して有用であろうと考えられる。

国際特許公開(WO)第93/03725(1993)パンフレットには、5-HT<sub>4</sub>レセプター拮抗剤用の薬物の製造における次式



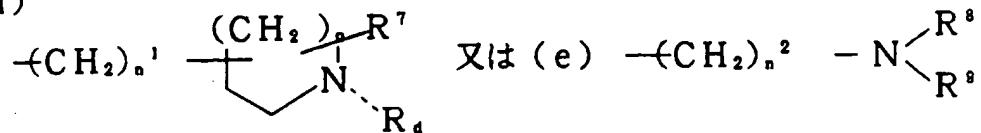
で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用について開示されている。なお、上式の化合物はそのXが



又は

で、YがO又はNHで、かつZが

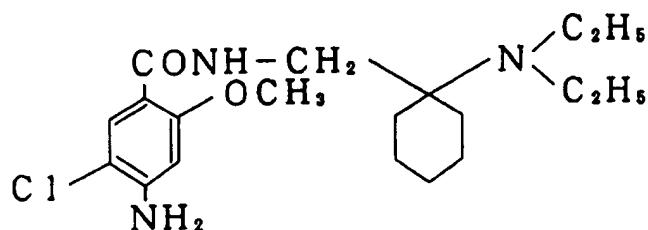
(d)



(ここに、R<sup>7</sup>はH、C<sub>1-10</sub>アルキルであり、上式中のその他の各記号の詳細については前記パンフレット参照)なる化合物と定義されている。

しかしながら、該国際公開パンフレットには、5-HT<sub>4</sub>受容体の拮抗薬について記載があるだけで、その拮抗作用と相反する5-HT<sub>4</sub>受容体の作動活性については記載も示唆も与えられておらず、本発明とは薬理作用機序の面において明確に異なるものである。しかも、該パンフレットには、上記Zとして(d)又は(e)のいずれか一方が結合した化合物が開示されており、特定の環炭素原子にアミン又はヘテロ環が結合したアミン置換環アルキルをアミド、エステル等の残基とする本発明化合物とは化学構造を明らかに異にしている。

一方、Scientia Pharmaceutica (Sci. Pharm.) 58, 273-280 (1990)には、一連のN-[ (1-ジエチルアミノ-1-シクロヘキシル)メチル]アミド類を合成し、そのラットにおけるアボモルフィン拮抗による制吐作用について確認するに当り、比較対照化合物の一つとして、下記の化合物を合成したことが示されている。



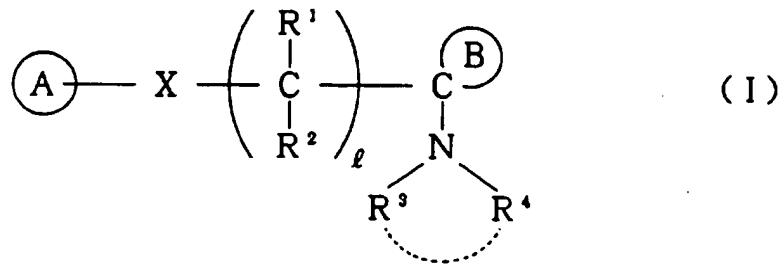
しかしながら、該文献には酸アミドを1-ジエチルアミノシクロヘキシル基の1位に1炭素を介して結合したN-[ (1-ジエチルアミノ-1-シクロヘキシル)メチル]アミドが開示されているだけで直結炭素数が2乃至3のアルキレン基を介して結合する本発明化合物について何ら具体的記載は示されていない。

しかも、該文献には5-HT<sub>4</sub>受容体の作動活性について記載も示唆も与えられていないばかりでなく、該文献開示の化合物は他の比較対照化合物であるメトクロプラミドよりも制吐活性が弱かったことが示されている。

### 発明の開示

本発明者らは、このような技術水準下、5-HT<sub>4</sub>作動活性を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、特定の置換ベンゼン環又はヘテロ環の酸アミド、スルホン酸アミド、酸エステル、アミン又はウレイドと、特定のシクロアルカン環又はヘテロ環の炭素原子に特定のアミン又はヘテロ環が結合したアミン置換飽和環とが直結炭素数2又は3のアルキレン基を介して結合する化合物が、意外にも顕著な5-HT<sub>4</sub>受容体作動活性を有することを知見して本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は下記式(I)で示される置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関するものである。



[式中の記号は以下の意味を示す。

A環：以下のA群の置換基から選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

- 1) ベンゼン環、
- 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個のヘテロ原子を有する単環式5又は6員ヘテロ環、又は
- 3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1乃至3個のヘテロ原子を有する環原子数8乃至10個の2環式縮合ヘテ

口環。

X : 式-CONR<sup>5</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-、-COO-、-NR<sup>6</sup>-又は-NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>-で示される基（ここに、R<sup>5</sup>、並びにR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は同一又は異って水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する）。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup> : 同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基。

l : 2又は3。

B環 : 以下のB群置換基から選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

- 1) 炭素数3乃至8個のシクロアルカン環、又は
- 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個のヘテロ原子を有する单環式4乃至7員飽和ヘテロ環。

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> : 同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基。ただし、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とは隣接窒素原子と共に一体となり、低級アルキル基で置換されていてもよく、さらに式-O-、-S(O)-又は-NR<sup>6</sup>-で示される基を含有していてもよい4乃至7員の飽和ヘテロ環を形成してもよい（ここに、nは0、1又は2を、R<sup>6</sup>は前記の意味を有する。）。

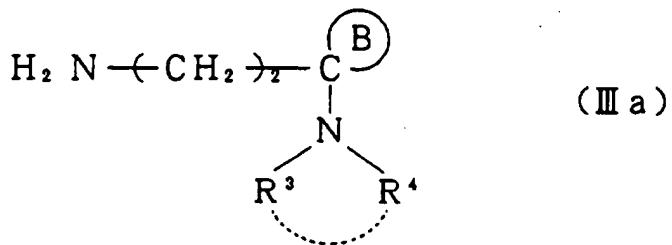
A群置換基 : ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、オキソ基、低級アルコキシ基又は式-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>で示される基（ここにR<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味する）。

B群置換基 : 低級アルキル基、水酸基、オキソ基、低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基。]

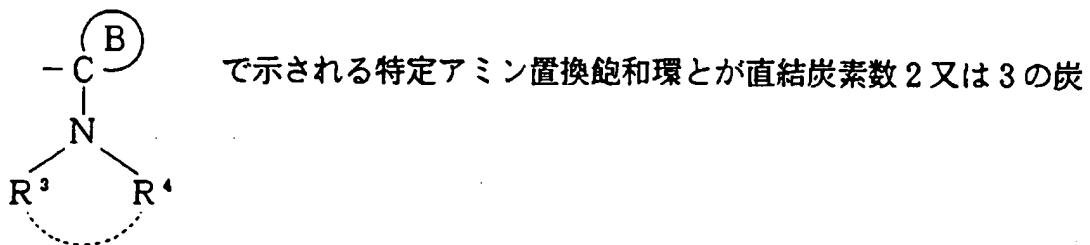
本発明はまた上記式(I)で示される置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とから医薬組成物に関するものである。更に詳しくは本発明は該置換アミン誘導体(I)又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする5-HT<sub>1</sub>受容体作動薬、あるいは5-HT<sub>2</sub>受容体を介する反応の低下を伴う疾患の予防及び/又は治療用の薬剤を製造するための該化合物の使用、あるいは該化合物の有効量を5-HT<sub>1</sub>受容体を介する反応の低下を

伴う疾患に罹患した又は罹患するおそれのある患者に投与することからなる 5-HT<sub>1</sub> 受容体を介する反応の低下を伴う疾患の予防及び/又は治療方法に関するものである。

本発明はさらに本発明化合物の製造中間体の一つとして有用な下記式 (III a) で示されるジアミン誘導体又はその塩に関するものである。



本発明化合物は式  $\text{A}-\text{X}-$  で示される特定の環の酸アミド等と、式



素鎖を介して結合する点に化学構造上の特徴を有し、5-HT<sub>1</sub> 受容体に対して有効かつ選択性を有する点に薬理学上の特徴を有するものである。従って、本発明化合物は前記WO 93/03725 (1993) パンフレット、及びSci. Pharma., 58, 273-280 (1990) には開示のない新規化合物であり、薬理作用機序が異なるかあるいは 5-HT<sub>1</sub> 受容体作動活性について言及がなく、かつ制吐活性についても公知の制吐薬メトクロラミドよりも低い化合物について言及したこれらの文献からは導くことができない化合物であるといえる。

以下に本発明化合物につき詳述する。

本明細書の一般式の定義において、特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って低級アルキル基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基( $C_{1-6}$ アルキル基)を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、特に好ましいのはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等の $C_{1-3}$ アルキル基であり、メチル基が更に好ましい。

また、低級アルコキシ基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基( $C_{1-6}$ アルコキシ基)を意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられる。このうちメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等の $C_{1-3}$ アルコキシ基が特に好ましく、メトキシ基が更に好ましい。

低級アシル基は炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアシル基( $C_{1-6}$ アシル基)を意味し、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の低級アルカノイル基( $C_{1-6}$ アルカノイル基)が好適なものとして挙げられる。中でも、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の $C_{2-4}$ アシル基が特に好ましく、アセチル基が更に好ましい。

低級アルコキシカルボニル基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ置換カルボニル基[( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル]を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、とりわけメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等の( $C_{1-3}$ アルコキシ)カルボニル基が特に好ましく、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が更に好ましい。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも塩素原子、臭素原子が好ましく、塩素原子が更に好ましい。

炭素数3乃至8個のシクロアルカン環としては、具体的にはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環が挙げられ、中でもシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環の $C_{5-7}$ シクロアルカン環が特に好ましく、 $C_{8-10}$ シクロアルカン環がさらに好ましい。

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個のヘテロ原子を有する单環式5又は6員ヘテロ環としては、具体的にはピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、ピリジン環、ジヒドロピリジン環、テトラヒドロピリジン環、ピペリジン環、ピラジン環、ジヒドロピラジン環、テトラヒドロピラジン環、ピペラジン環、ピリミジン環、ジヒドロピリミジン環、

テトラヒドロピリミジン環、ヘキサヒドロピリミジン環、ピリダジン環、ジヒドロピリダジン環、テトラヒドロピリダジン環、ヘキサヒドロピリダジン環などの窒素原子のみを1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環、オキサゾール環、オキサゾリン環、オキサゾリジン環、イソキサゾール環、イソキサゾリン環、イソキサゾリジン環、チアゾール環、チアゾリン環、チアゾリジン環、イソチアゾール環、イソチアゾリジン環、イソチアゾリジン環、オキサジン環（指示水素の異なる異性体及びヘテロ原子の位置が異なる異性体の全てを含む。例えば2H-1, 3-オキサジン環。以下、指示水素及び位置を示す数字だけが異なる場合の該数字の記載を省略するが、同様に全ての異性体を含むことを意味する。）、ジヒドロオキサジン環、モルホリン環、チアジン環、ジヒドロチアジン環、チオモルホリン環などの酸素原子又は硫黄原子と窒素原子を有する单環式5又は6員ヘテロ環、フラン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、ジオキソール環、ジオキソラン環、チオフェン環、ジヒドロチオフェン環、テトラヒドロチオフェン環、ジチオール環、ジチオラン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、チオピラン環、ジヒドロチオピラン環、テトラヒドロチオピラン環、ジオキシン環、ジオキサン環、ジチイイン環、オキサチオラン環、チアオキシン環などの酸素原子、硫黄原子を1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環が挙げられる。

また、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1乃至3個のヘテロ原子を有する環原子数8乃至10個の2環式ヘテロ環としては、インドール環、ジヒドロインドール環、イソインドール環、ジヒドロイソインドール環、ベンズイミダゾール環、ジヒドロベンズイミダゾール環、ベンゾピラゾール環、ジヒドロベンゾピラゾール環、キノリン環、ジヒドロキノリン環、テトラヒドロキノリン環、イソキノリン環、ジヒドロイソキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環などの窒素原子のみを1乃至2個有する单環式5又は6員ヘテロ環のベンゾローグ、ベンズオキサゾール環、ジヒドロベンズオキサゾール環、ベンズイソキサゾール環、ジヒドロベンズイソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ジヒドロベンゾチアゾール環、ベンズイソチアゾール環、ジヒドロベンズイソチアゾール環、

ル環、ベンズオキサジン環、ジヒドロベンズオキサジン環、ベンゾチアジン環、ジヒドロベンゾチアジン環などの酸素原子又は硫黄原子と窒素原子を有する单環式5又は6員ヘテロ環のベンゾローグ、ベンゾフラン環、ジヒドロベンゾフラン環、ベンゾジオキソラン環、ベンゾチオフェン環、ジヒドロベンゾチオフェン環、ベンゾジチオラン環、クロメン環、クロマン環、イソクロマン環、ジオキサンフタレン環、ジヒドロジオキサンフタレン環（ベンゾジオキサン環）、ベンゾチイイン環、ジヒドロベンゾチイイン環などの酸素原子、硫黄原子を1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環のベンゾローグ、及びピロロピロール環、インドリジン環、その他のピロロピリジン環、キノリジン環、ナフチリジン環、その他のピリドピリジン環、イミダゾピリジン環、ピラゾロピリジン環などのヘテロ原子を1乃至3個有する二環式ヘテロ環が挙げられる。

A環が示すヘテロ環の中でも、特にピリジン環などの窒素原子のみを1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環、チオフェン環などの酸素原子、硫黄原子を1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環、インドール環、ベンズイミダゾール環、ジヒドロベンズイミダゾール環、キノリン環、ジヒドロキノリン環などの窒素原子のみを1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環のベンゾローグ、ベンズオキサジン環、ジヒドロベンズオキサジン環などの酸素原子又は硫黄原子を有する单環式5又は6員ヘテロ環のベンゾローグ、ベンゾフラン環、ジヒドロベンゾフラン環、クロメン環、クロマン環、ジオキサンフタレン環、ジヒドロジオキサンフタレン環などの酸素原子及び／又は硫黄原子を1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環のベンゾローグ、イミダゾピリジン環などのヘテロ原子を1乃至3個有する2環式ヘテロ環が特に好ましい。

また、A環としてはベンゼン環が特に好ましい。

B環が示す窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個のヘテロ原子を有する单環式4乃至7員飽和ヘテロ環としては、アゼチジン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ヘキサヒドロピリミジン環、ヘキサヒドロピリダジン環、アゼビン環、ホモピペラジンを含むジアゼビン環などの窒素原子のみを1又は2個有する单環

式4乃至7員飽和ヘテロ環、オキサゾリジン環、イソキサゾリジン環、チアゾリジン環、イソチアゾリジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ヘキサヒドロオキサゼピン（オキサゼパム）環、ヘキサヒドロチアゼピン（チアゼパム）環などの酸素原子又は硫黄原子と窒素原子を有する单環式4乃至7員飽和ヘテロ環、及びオキセタン環、チエタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、ジオキソラン環、ジチオラン環、オキサチオラン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロチオピラン環、ジオキサン環、ジチイイン環、オキサチイイン環、ヘキサヒドロオキセピン（オキセパム）環、ヘキサヒドロチエピン（チエパム）環、テトラヒドロオキサチエピン（オキサチエパム）環などの酸素原子及び／又は硫黄原子を1又は2個有する单環式4乃至7員飽和ヘテロ環が挙げられる。

とりわけB環のヘテロ環としては、5乃至6員の飽和ヘテロ環が好適であり、中でもテトラヒドロピラン環、テトラヒドロチオピラン環などの酸素原子及び／又は硫黄原子を1又は2個有する单環式5又は6員ヘテロ環がさらに好ましい。

なお、B環としては、5乃至6員シクロアルカン環及び酸素原子及び／又は硫黄原子を1又は2個有する单環式5乃至6員飽和ヘテロ環が特に好適である。

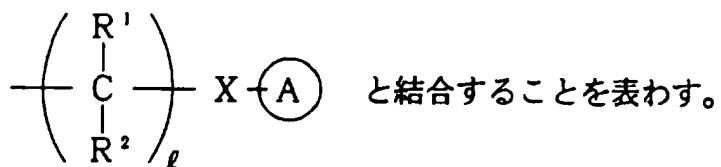
$R^3$  と  $R^4$  とが隣接窒素原子と共に一体となって形成する「低級アルキル基で置換されていてもよく、さらに式 $-O-$ ,  $-S(O)$ 。-又は $-NR^{10}-$ で示される基を含有していてもよい4乃至7員飽和ヘテロ環」としては、それぞれN-オキシド化されていてもよいアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼピン環の  $R^3$  と  $R^4$  とが炭素鎖で一体となる4乃至7員飽和ヘテロ環、それぞれN-オキシド化、S-オキシド化、S-ジオキシドされることもあるオキサゾリジン環、モルホリン環、テトラヒドロオキサゼピン環、チアゾリジン環、チオモルホリン環若しくはテトラヒドロチアゼピン環、又はそれぞれN-オキシド化されていてもよく、低級アルキル基で置換されることもある窒素原子をさらに有するジアゼチジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ピペラジン環、ヘキサヒドロピリミジン環、ヘキサヒドロピリダジン環、若しくはホモピペラジン環を含むヘキサヒドロジアゼピン環などの  $R^3$  と  $R^4$  とが $-O-$ ,  $-S(O)$ 。-又は $-NR^{10}-$ を含有する炭素鎖で一体となる4乃至7員飽和ヘテロ環が挙げられ

る。

$R^3$  と  $R^4$  とが一体となって形成する上記のヘテロ環のうち、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、それぞれオキソ基又はジオキソ基で置換されることもあるモルホリン環若しくはチオモルホリン環などの5又は6員飽和ヘテロ環が特に好適である。

上記のA環はA群の置換基で置換されていてもよく、B環はB群の置換基で置換されていてもよく、さらに  $R^3$  と  $R^4$  とが一体となって形成するヘテロ環は低級アルキル基で置換されていてもよい。

なおB環の  $-C\begin{array}{c} B \\ | \end{array}$  なる表示は、B環の炭素原子上で  $-NR^3 R^4$  及び



さらに、A環、B環中に窒素原子や硫黄原子を含む場合のオキソ基の置換体としては、 $>C=O$ の他  $>N\rightarrow O$ ,  $>N\rightarrow O$ ,  $>S\rightarrow O$ ,  $>S=O$  で表わされてオキシド体、ジオキシド体をも意味するものである。

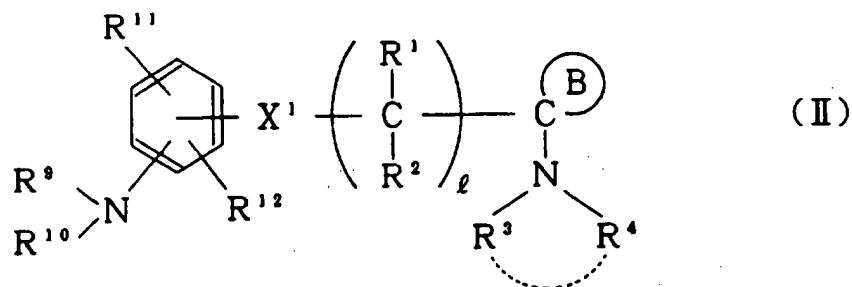
本発明化合物(I)及び(IIIa)は、塩を形成しうる。本発明には化合物(I)の製薬学的に許容される塩及び化合物(IIIa)の塩が包含される。かかる塩としては、酸付加塩や四級アンモニウム塩が挙げられ、具体的には、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、キ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、炭酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラート、ベンジルハライドと反応させて得られる四級アンモニウム塩が挙げられる。

また、本発明化合物(I)及び(IIIa)は、置換基の種類によっては不斉炭素

原子の存在に基づく光学異性体（光学対掌体、ラセミ体、ジアステレオマー）、シクロヘキサン環の存在に基づく幾何異性体など各種の異性体が存在することがある。本発明にはこれら光学異性体、幾何異性体など各種異性体の単離されたもの及びその混合物が包含される。

また、本発明化合物（I）及び（IIIa）はその水和物、エタノール和物等のその各種溶媒和物として単離される場合があり、本発明にはこれらの物質も包含される。また、本発明化合物には結晶多形を有する化合物もあり、それらの全ての結晶形を有する化合物が含まれる。

本発明化合物中、特に好適な化合物は、下記式（II）で示されるアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、l、B環、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は前記の意味を有し、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は一方がハロゲン原子を、他方が低級アルコキシ基を、X<sup>1</sup>は式-CONR<sup>5</sup>-（ここにR<sup>5</sup>は前記の意味を有する）又は-COO-で示される基を意味する。]

中でもX<sup>1</sup>が式-CONH-で示される化合物（II）、lが2である化合物（II）、B環がB群の置換基（ここにB群の置換基は前記の意味を有する）から選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよい。

- 1) 炭素数5又は6個のシクロアルカン環、又は
- 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個のヘテロ原子を有する单環式5又は6員飽和ヘテロ環

である化合物（II）若しくはこれらの製薬学的に許容される塩又は化合物（IIIa）若しくはその塩が特に好適である。

とりわけ、 $X^1$  が $-CONH-$ 、 $\ell$  が 2 である化合物 (II)、 $X^1$  が $-CONH-$ 、B 環が上記の置換されていてもよい。

1)  $C_{5-6}$  シクロアルカン環

2) N, O, S を 1 又は 2 個有する単環 5 又は 6 員飽和ヘテロ環

である化合物 (II)、 $\ell$  が 2 であり、B 環が前記と同一の環である化合物 (II) 又はこれらの製薬学的に許容される塩が特に好ましく、 $X^1$  が $-CONH-$  で、 $\ell$  が 2 で、B 環が前記と同一の環である化合物 (II) 又はその製薬学的に許容される塩がさらに好ましい。

本発明化合物中、至適な化合物は実施例に記載した化合物であり、中でも以下の化合物は特に至適な化合物として挙げることができる。

- (1) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、
- (2) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-メチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、
- (3) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロペニチル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、
- (4) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-エトキシベンズアミド、
- (5) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、
- (6) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル]エチル]-2-メトキシベンズアミド、若しくは
- (7) 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-[4-(1-ピロリジニル)テトラヒドロ-4-チオピラニル]エチル]-2-メトキシベンズアミド、

又はこれらの製薬学的に許容される塩。

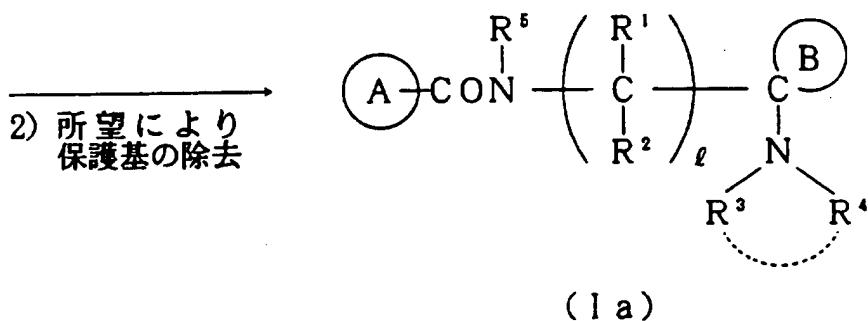
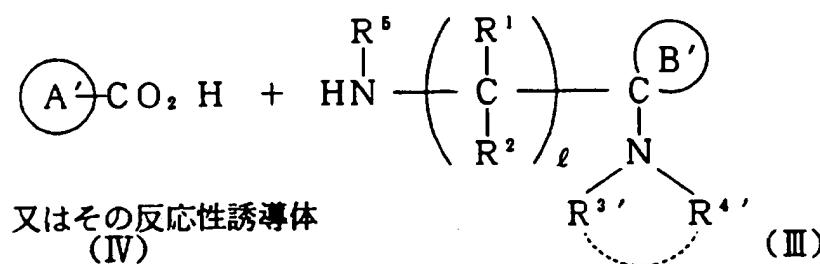
(製造法)

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。その際、中間体化合

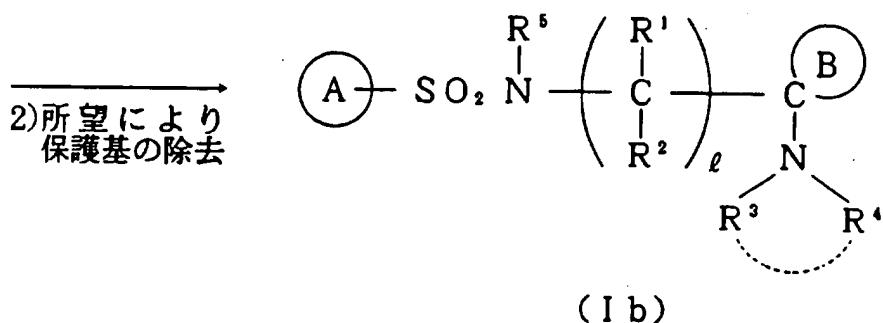
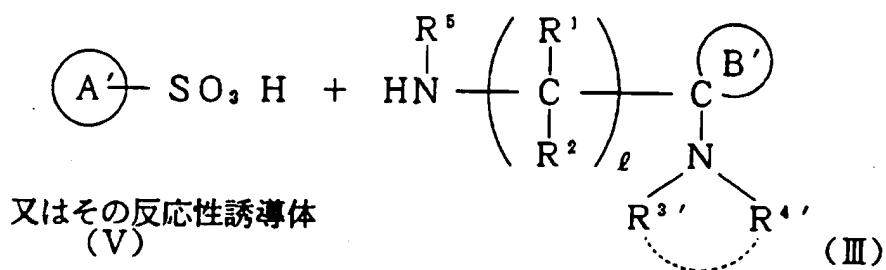
物又は本発明化合物のアミノ基や指示水素を有する含窒素ヘテロ環を適當な保護基、すなわち容易に該アミノ基や該含窒素ヘテロ環に転化可能な官能基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wu ts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いることができる。そのほか、例えば容易にアミノ基に転化可能な官能基としては、例えば芳香族ニトロ基などを挙げることができ、このような官能基もアミノ基の保護基として使用することができる。

以下に本発明化合物の代表的な製造法を例示する。

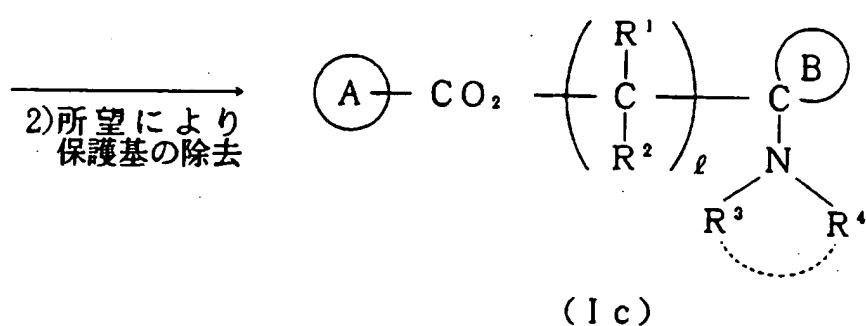
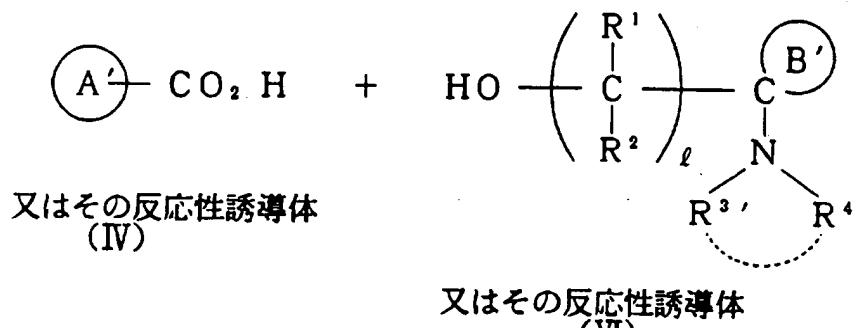
第1製法 (アミド化)



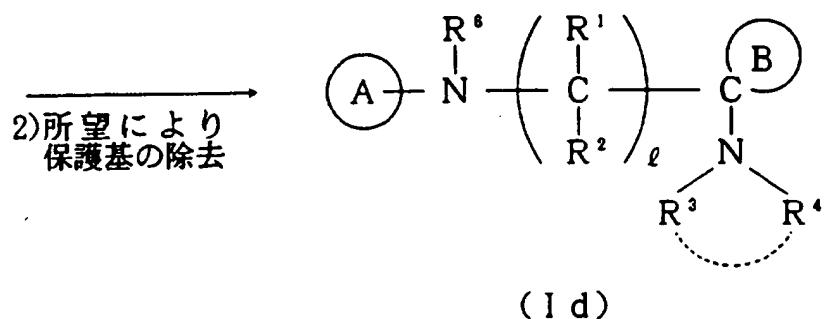
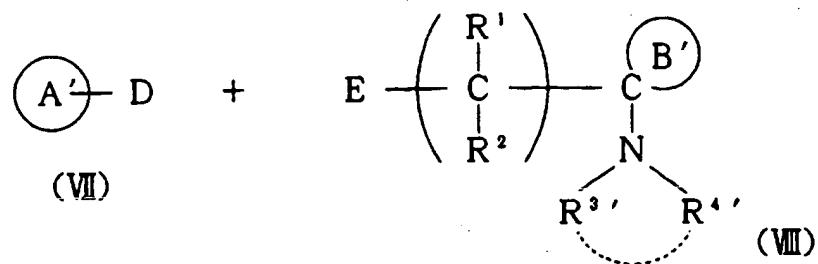
## 第2製法（スルホンアミド化）



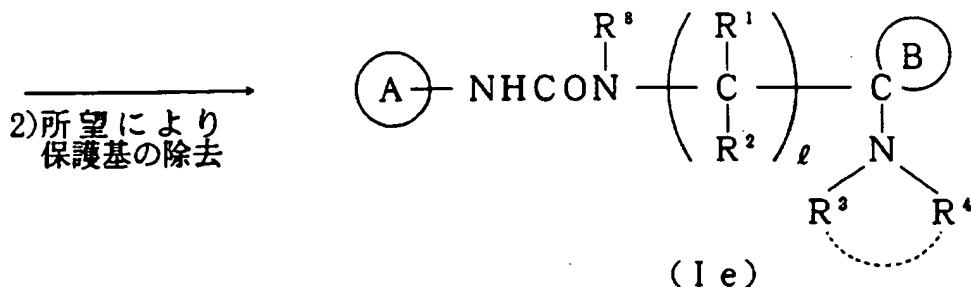
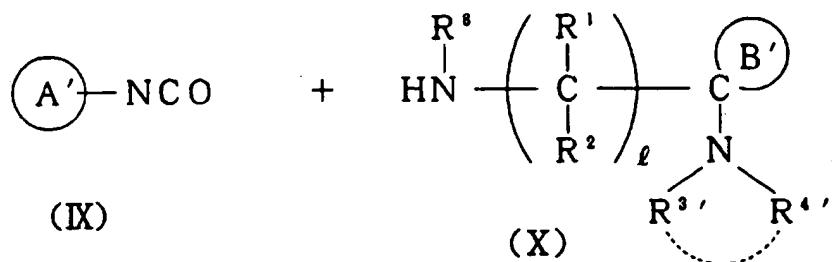
## 第3製法（エステル化）



#### 第4製法 (N-アルキル化)



## 第5製法 (ウレイド化)



(上式中、A環、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、 $\ell$ 、B環、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は前記の意味を有し、他の記号は以下の意味を有する。

A'環：保護されていてもよいA環と同一の基。

B'環：保護されていてもよいB環と同一の基。

R<sup>3</sup>’及びR<sup>4</sup>’：保護されていてもよいR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>と同一の基。

$$\begin{array}{c} R^6 \\ | \\ D \text{ 及び } E : \text{一方が式}-\text{NH} \text{ で示される基、他方がハロゲン原子又は有機スルホ} \\ \text{ン酸残基。} \end{array}$$

### 第1製法

本発明化合物中、-X-が-COCONR<sup>5</sup>-であるアミド化合物(Ia)は、式(IV)で示される保護基を有していてもよい環カルボン酸又はその反応性誘導体と、式(III)で示される保護されていてもよいジアミン誘導体とを反応させてアミド化し、所望により保護基を除去することにより製造できる。

ここに、式(IV)のカルボン酸の反応性誘導体としては、低級アルキルエステル、活性エステル、酸ハライド、酸アジドや酸無水物等である。

活性エステルとしては、p-ニトロフェニルエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ヒドロキシ-4, 5-ジクロロフェニルエステル、2-ヒドロキシピリジンエステル、2-ピリジルチオールエステル、1-ベンゾトリアゾリルエステル等が挙げられる。

酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルのようなクロロ炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸

との混合酸無水物等が挙げられる。

化合物(IV)として遊離のカルボン酸で反応させるときは、縮合剤の存在下に実施するのが有利であり、縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン等が挙げられる。縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド等を添加して反応させてもよい。

また、有機スルホン酸残基としては、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基等のアルカンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基(特にp-トルエンスルホニルオキシ基)等の芳香環スルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は、溶媒中又は無溶媒下で行われる。溶媒はベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水等が挙げられ、これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基としては重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム等の重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基が挙げられるが、一般式(III)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類により異なるが、通常は-30°C~200°Cであり、好ま

しくは-10°C~150°Cである。

所望により行なわれる保護基の除去は、保護基の種類によって異なるが、例えばアミノ基や指示水素を有する含窒素ヘテロ環化合物などの保護基が置換又は未置換のベンジルオキシカルボニル基などである場合には接触還元が好適であり、場合によっては臭化水素酸／酢酸、臭化水素酸／トリフルオロ酢酸、フッ化水素酸などによる酸処理が用いられる。tert-ブロキシカルボニル基などの他のウレタン型保護基は臭化水素酸／酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、塩酸／酢酸、塩酸／ジオキサンなどによる酸処理が有利である。

保護基がベンジル基であるときは接触還元が有利である。また、トリチル（トリフェニルメチル）基やベンズヒドリル基であるときは酸処理が有利である。

これらの処理は、常法によって行なうことが可能である。

## 第2製法

本発明化合物中、-X-が-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-であるスルホンアミド化合物(Ib)は、式(V)で示される保護基を有していてもよいスルホン酸又はその反応性誘導体と、式(III)で示される保護されていてもよいジアミン誘導体とを反応させてスルホンアミド化し、次いで所望により保護基を除去することにより製造できる。

ここに、スルホン酸の反応性誘導体としては、スルホン酸ハライドやスルホン酸エステルなどが挙げられる。

反応及び保護基の除去は第1製法とほぼ同様に実施することができる。

## 第3製法

本発明化合物中、-X-が-COO-であるエステル化合物(Ic)は、式(IV)のカルボン酸又はその反応性誘導体と、式(VI)のアルコール化合物又はその反応性誘導体とを反応させてエステル化し、必要により保護基を除去することにより製造できる。

ここに、アルコールの反応性誘導体としては、OHがハロゲンであるハライド、又はOHが前記のアルカン若しくは芳香環スルホニルオキシ基であるスルホネットが挙げられる。カルボン酸の反応性誘導体としては、化合物(Ia)の製造に

用いたものと同様なものを使用することができる。

化合物(IV)を遊離のカルボン酸として反応させる場合は、化合物(Ia)の製造と同様に、縮合剤の存在下に反応させるのが有利である。

本反応は、溶媒中又は無溶媒下で行われる。溶媒は、化合物(Ia)の製造に用いたものと同様なものが用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われるが、塩基としては化合物(Ia)の製造に用いたものと同様なものが用いられ、また化合物(VI)の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類により異なるが、通常、室温乃至加熱下、あるいは加熱還流温度下に実施するのが有利である。

また、上記の方法の他に、(VI)の化合物を、n-ブチルリチウム等の有機アルカリ金属で予め金属アルコキシドとして反応させてもよい。

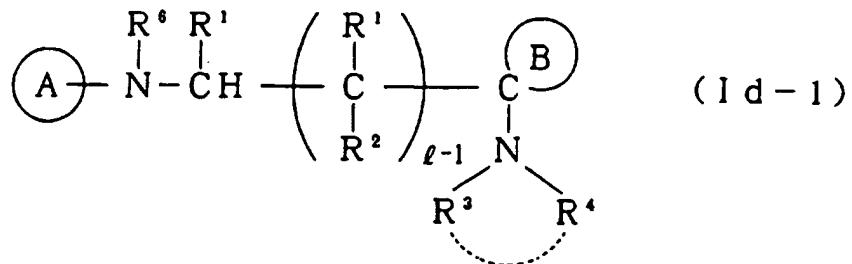
保護基の除去は第1製法と同様に実施できる。

#### 第4製法

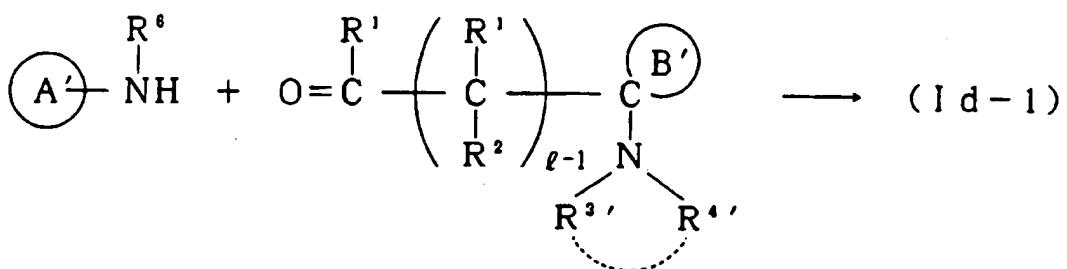
本発明化合物中、-X-が-NR<sup>6</sup>-で示されるジアミン化合物(Id)は、式(VII)で示される保護基を有していてもよいアミン化合物又はハライド若しくはスルホネートを、式(VIII)で示される保護基を有していてもよいハライド若しくはスルホネート又はジアミン化合物とを反応させてN-アルキル化し、必要により保護基を除去することにより製造できる。

反応は、第1製法と同様の反応に不活性な溶媒下又は無溶媒下で行われる。本反応は必要に応じて脱酸剤として塩基の存在下に行われるが、塩基としては第1製法で用いた無機、有機の塩基が用いられる。適当な有機塩基を用いて溶媒と脱酸剤とを兼ねることもできる。反応温度は原料化合物の種類により異なり、冷却下に行う場合、室温下に行う場合、加熱下に行う場合がある。

なお、化合物(Id)中、下式(Id-1)



(式中A環, R<sup>6</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, l, B環, R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は前記の意味を有する。) である化合物は、下記反応式で示されるように、アミンとアルデヒド又はケトンによりイミン又はイミニウムを形成させて還元する還元的N-アルキル化の常法を適用して製造することもできる。



(式中、A' 環, R<sup>6</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, l, B' 環, R<sup>3</sup>’ 及びR<sup>4</sup>’ は前記の意味を有する)

### 第5 製法

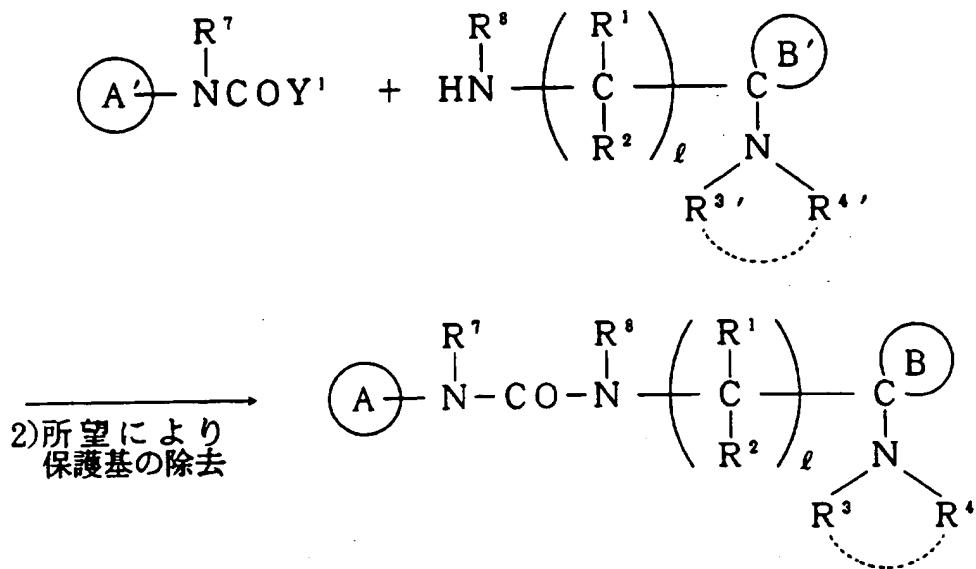


本発明化合物中、-X-が-NHC(=O)N-であるウレイド化合物 (I e) は、式 (IX) で示されるイソシアナートと式 (X) で示されるジアミン化合物とを反応させてウレイド化し、次いで所望により保護基を除去することにより製造できる。

反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素などの有機溶媒や水など反応に不活性な溶媒中、化合

物 (IX) と化合物 (X) とを冷却下乃至室温又は加温下に混合することにより行われる。

なお、本発明のウレイド化合物は、上記付加反応によらず下記反応式で示されるように対応するカルバミン酸エステル又はハライドと、対応するアミンとの縮合反応などのウレイド合成の常法を適用して合成することもできる。

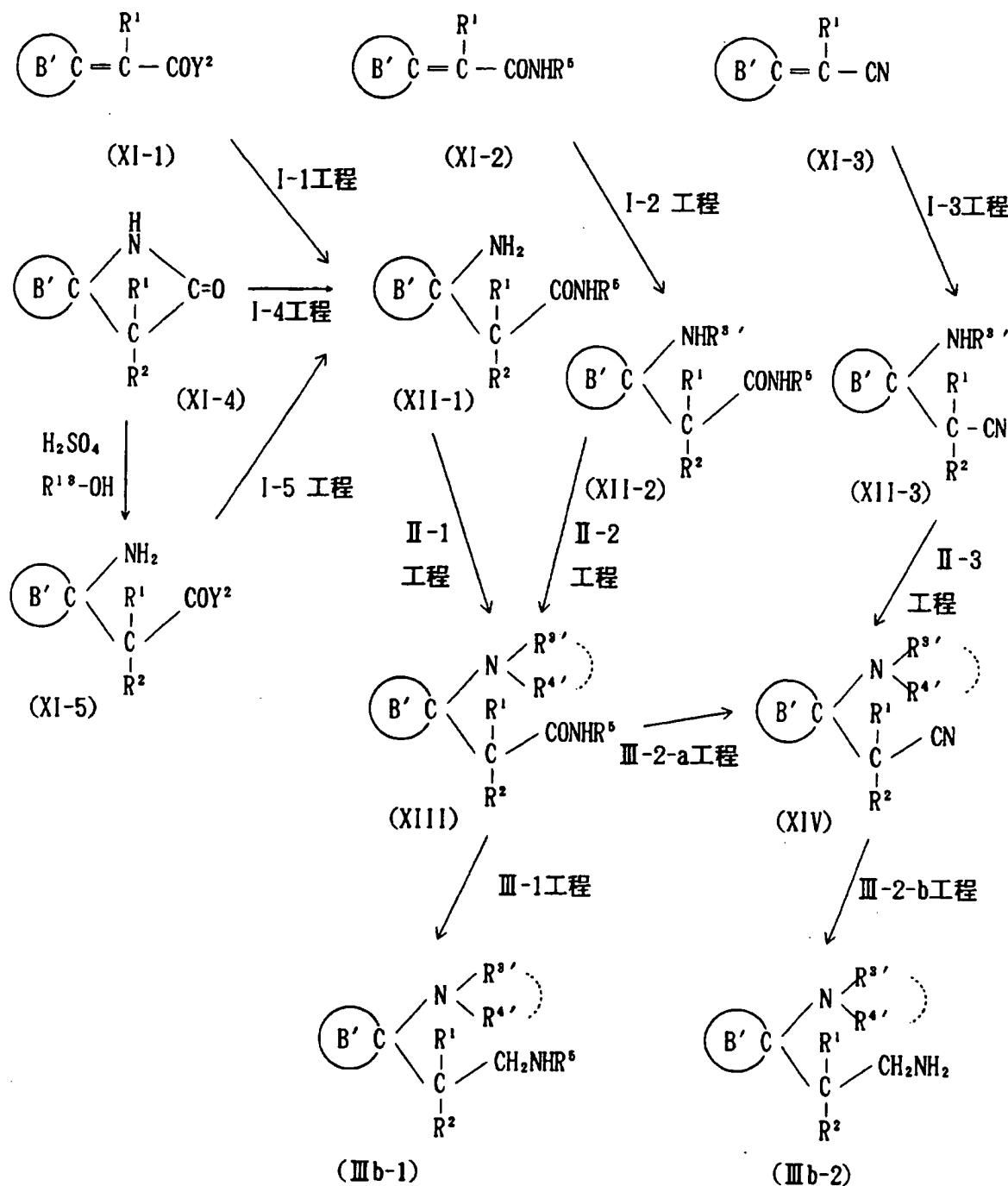


(式中、 $\text{A}'$  環、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\ell$ 、 $\text{B}'$  環、 $\text{R}^3'$ 、 $\text{R}^4'$ 、 $\text{A}$  環、 $\text{B}$  環、 $\text{R}^3$  及び $\text{R}^4$  は前記の意味を有し、 $\text{Y}'$  は  $p$ -ニトロフェニルオキシ等の活性エステル形成基又はハロゲン原子を意味する。)

上記第1乃至5製法で使用される原料化合物中には新規な物質も含まれているが、後記参考例の方法に従い、あるいは参考例の方法に準じあるいは応用して製造できる他、上記第1製法乃至第4製法のアミド化、スルホンアミド化、エステル化、N-アルキル化、ウレイド化や参考例記載の環開裂反応、アミン付加、脱水、ニトリルからアミノメチル化合物の合成法、酸化、還元、加水分解などを適宜の段階で実施することにより製造することもできる。

例えば式 (III) で示される原料化合物は以下の方法を適用して製造できる。

なお、以下の製法は  $\ell = 2$  のものを製造するための製法であり、 $\ell = 3$  に対応する化合物 (III) の製法は実施例中で述べることとする。



(式中、B'環、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記の意味を有し、Y<sup>2</sup>は低級アルコキシ基などのエステル形成基を意味する。)

式(IIIb-1)、(IIIb-2)で示される $\ell=2$ のジアミン化合物は(XI-1)、(XI-4)又は(XI-5)で示される化合物に、アンモニア又は一級アミンを反応させてアミド化合物(XII-1)となし(I-1, I-4, I-5工程)、所望によりN-アルキル化反応を行い化合物(XIII)となし(II-1工程)、次いでアミド基を還元する(III-1工程)か、アミド基を一旦シアノ基に変換し化合物(XIV)としてから還元する(III-2-a, III-2-b工程)ことにより得られる。

また、これらのジアミン化合物(IIIb-1)及び(IIIb-2)は、(XI-2)で示されるアミド化合物に、アンモニア又は一級アミンを反応させて化合物(XII-2)となし(I-2工程)、所望によりN-アルキル化反応を行い化合物(XIII)となし(II-2工程)、次いで前記と同様に処理して(III-1, III-2-a, III-2-b工程)製造することもできる。

さらに、ジアミン化合物(IIIb-2)については、(XI-3)で示されるニトロリル化合物にアンモニア又は一級アミンを反応させて化合物(XII-3)となし(I-3工程)、所望によりN-アルキル化反応を行い化合物(XIV)となし(II-3工程)、次いで前記III-2-b工程と同様シアノ基を還元することによって製造することもできる。

### 第I工程

本工程は(XI-1)、(XI-2)、(XI-3)、(XI-4)又は(XI-5)で示される化合物に、アンモニア又は一級アミンを反応させる工程である。

#### (第I-1工程)

(XI-1)で示される化合物と、アンモニアとのMichael反応及びアミド化反応により、化合物(XII-1)を生成させる。水、メタノール又はエタノール等の極性ヒドロキシル性溶媒をアンモニアで飽和させ、密封容器内で、80～150°Cにて反応を行う。

#### (第I-2工程)

(XI-2) で示される化合物とメチルアミン等の1級アミンとの Michaelis 1付加反応により、化合物(XII-2) を生成させる。水、メタノール又はエタノール等の極性溶液中高濃度のメチルアミン等の1級アミン存在下密封容器内で、60～150°Cにて行う。

(第I-3工程)

(XI-3) で示される化合物をメチルアミン等の1級アミンを付加させることにより、化合物(XII-3) を生成させる。反応はI-2工程と同様の条件下で行われるが、反応温度としては室温～100°Cであることが好ましい。

(第I-4工程)

アンモニア又は第一級アミンにより、(XI-4) で示される $\beta$ -ラクタム化合物を開裂させることにより、化合物(XII-1) を生成させる。反応は、(第I-1工程) と同様の条件下で行われる。

(第I-5工程)

(XI-5) で示される化合物を、アンモニア又は第一級アミンによりアミド化することにより、化合物(XII-1) を生成させる。反応は、(第I-1工程) と同様の条件下で行われるが、溶媒はメタノール又はエタノールを用いることが好ましく、反応温度は50～150°Cであることが好ましい。

なお、(XI-5) で示される化合物は、化合物(XI-1) を、例えば、濃硫酸存在下低級アルカノール中で加熱し、開環して得られる。

第II工程

本工程は、N-アルキル化が必要な場合において、(XII-1)、(XII-2) 又は(XII-3) で示される化合物にN-アルキル化する工程である。

これらの各工程II-1、II-2、II-3工程は同様に実施可能であり、反応はアルキル化、アルデヒド及びケトンの還元的アルキル化により行われる。アルキル化は室温～加熱還流下、アセトニトリル等の不活性溶媒中、小過剰のアルキルハライド及び炭酸カリウム等の塩基の存在下に行われる。アルデヒド及びケトンの還元的アルキル化は、アルデヒドあるいはケトンと(VI-1～3) と、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の適当な還元剤の存在下に行われる。

## (第Ⅲ工程)

## (第Ⅲ-1工程)

本工程は、化合物(XIII)のアミド基を還元反応に付す工程である。

還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、ビトライド(商品名、ナカリイデスク社製)等が好適に用いられる。

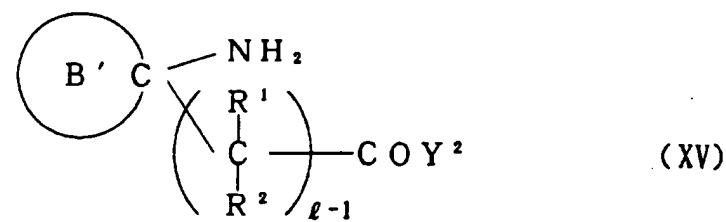
## (第Ⅲ-2工程)

本工程は、化合物(XIII)のアミド基を一旦シアノ基に変換して化合物(XIV)としてから還元反応に付す工程である。

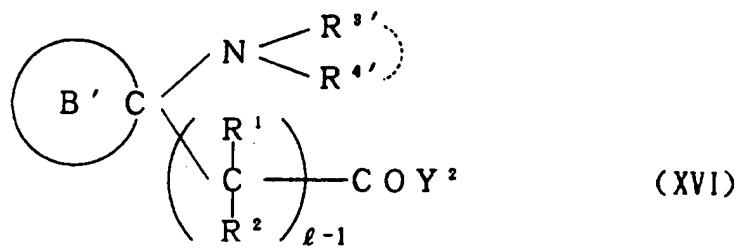
化合物(XIV)は、化合物(XIII)をオキシ塩化リン等の脱水剤で脱水反応することにより得られる。シアノ基を還元する方法は、(第Ⅲ-1工程)と同様の方法の他、触媒的還元剤、例えば水素及び酸化白金を用いて行われる。

なお、(第Ⅲ-2工程)においては、化合物(XIII)は、R<sup>5</sup>がHのもののみが用いられ、またこの工程によって得られる化合物(Ⅲb)は、R<sup>5</sup>がHのもの(Ⅲb-2)である。

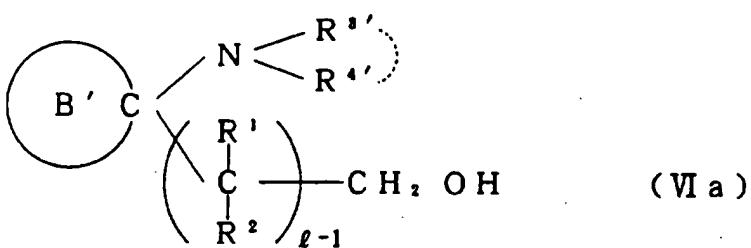
また、化合物(Ⅲb-2)は以下の反応式で示される方法によって製造するともできる。



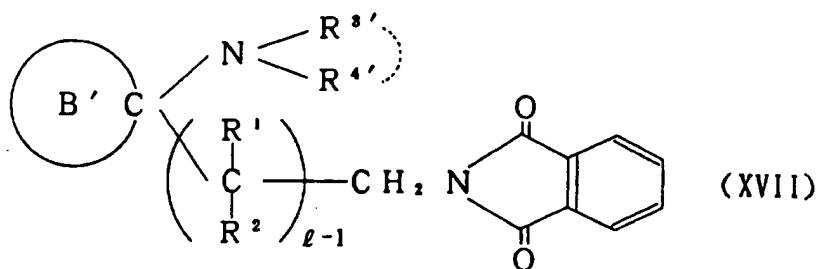
↓ 第 I 工程



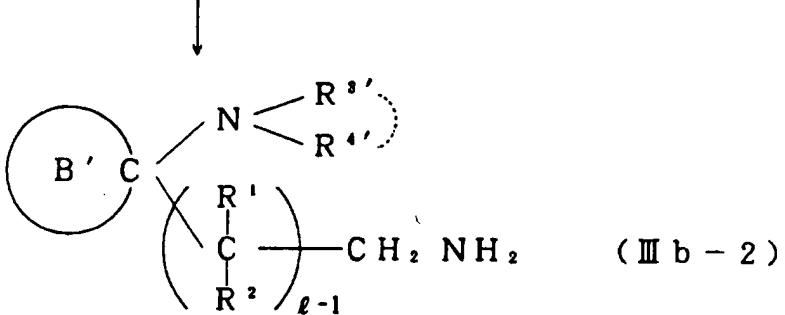
↓ 第 II 工程



↓



第 III 工程



(式中、B'環、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、l、Y<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は前記の意味を有する。)

一般式(VIa)で示される化合物は、化合物(XV)のアミノ基をアルキル化した後、エステル部分を還元することにより得られる。また、一般式(IIIb-2)で示される化合物は、化合物(VIa)又はそのハロゲン化物に窒素官能基例えはフタル酸イミド基を導入した後、脱保護又は還元することにより得られる。

#### (第Ⅰ工程)

化合物(XV)のアミノ基をアルキル基で置換する工程である。アルキル化、アルデヒド及びケトンの還元的アルキル化、又はアシル化剤との反応後のN-アシル基の還元により行われるが、これらの反応を組み合わせて用いてもよい。アルキル化は、ヨウ化メチル等のアルキル化剤を、必要により炭酸カリウム等の塩基存在下で、化合物(XV)と反応させることにより行われる。アルデヒドの還元的アルキル化は、ギ酸-ホルマリンによる一般的な還元的アルキル化、又はナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の適当な還元剤の存在下に行うホルマリン等のアルデヒドと化合物(XV)との還元的アルキル化により行われる。アシル化及び還元反応は、N-アルキル置換した化合物(XV)を、活性エステル、酸無水物、又は無水ハライドと反応させることにより行われるが、アシル化した後アルキル化してもよく、これを、ボラン等の適当な還元剤によりアルキル化して行われる。

#### (第Ⅱ工程)

化合物(XVI)のエステル部分を還元し、化合物(VIa)を製造する工程である。例えば、不活性溶媒中で、水素化リチウムアルミニウムを用いて行われる。この化合物(VIa)は第3製法のエステル化の原料化合物の一つとして使用される。

#### (第Ⅲ工程)

化合物(VIa)にフタルイミドを導入した後脱保護し、化合物(IIIb-2)を製造する工程である。ミツノブ(光延)反応によりフタルイミドを導入した後、メチルアミン、ヒドラジン等の脱保護剤で脱保護し、化合物(IIIb-2)を得る。また、化合物(VIa)に塩化チオニル等を反応させて一旦ハロゲン化した後、

フタルイミドカリウム、ナトリウムアジド等により窒素官能基を導入し、メチルアミン、ヒドラジン等で脱保護し、又は水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて還元することにより製造してもよい。

(その他の製造法)

本発明化合物中には種々の官能基を含んでおり、その特徴を利用して置換基変換を行って製造することも、また種々のヘテロ環を含んでおり、そのヘテロ環に特有の環化法を適用して製造することもできる。例えばS-オキシド、N-オキシド化合物は含S-ヘテロ環やそのS→O体あるいは $\geq N$ 体や $\geq N$ 体を常法に従って過酸化水素やm-クロロ過安息香酸などの有機過酸で処理する酸化により、N-置換化合物は第4製法と同様にN-アルキル化あるいは第1製法と同様にアミド化、カルバミン酸エステル化することにより、エーテル化合物は対応するアルコール又はフェノールと対応するハライドとを塩基の存在下に反応させるなどの常法により、ハライドは常法のハロゲン化により容易に製造できる。

これらの製法により製造された本発明化合物(I)や(IIIa)は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。単離、精製は抽出、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィなどの通常の化学操作を適用して行なわれる。

こうして得られた遊離化合物またはその塩は、通常の造塩反応に付すことにより、さらに別の塩に導くことができる。

各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。

なお、本発明化合物は、光学異性体が存在する場合があり、これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィなどの常法により分割することができる。また、適切な光学活性な出発原料を用いることにより、所望の光学異性体を単一に得ることができる。

以下に、前述の製造法、特に後記実施例記載の製造法及び通常の当業者によって公知のその変法を用いて合成できる実施例以外の化合物を例示する(表1)。

表 1

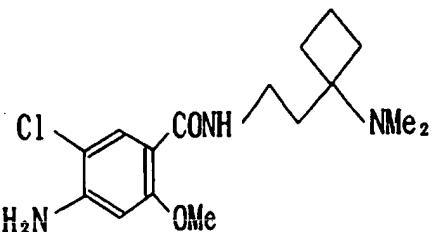
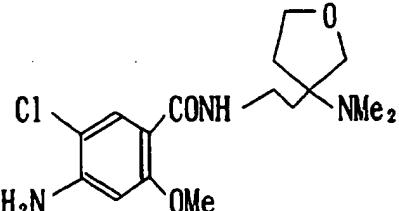
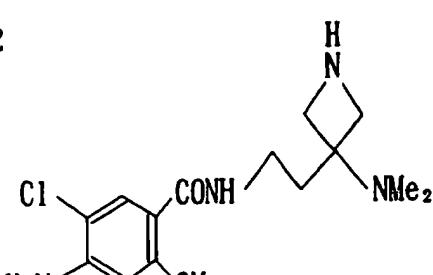
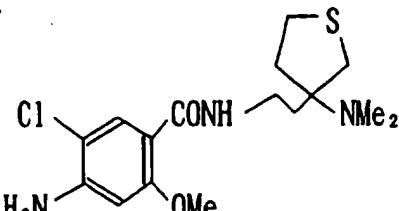
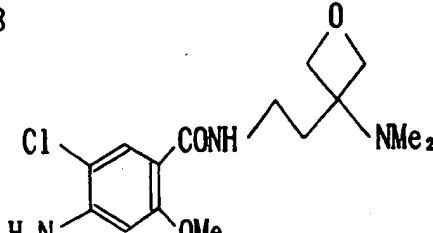
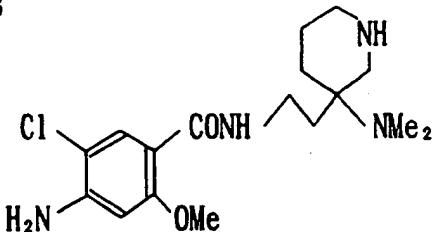
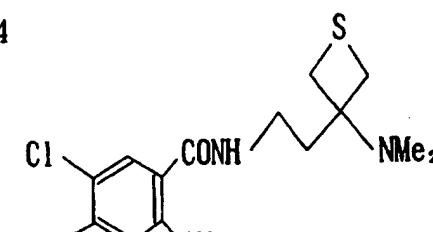
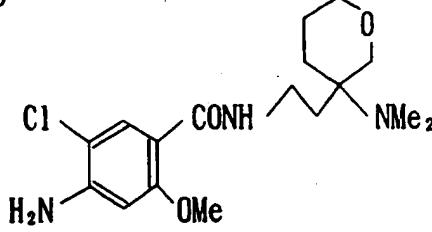
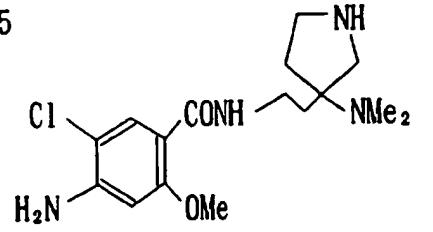
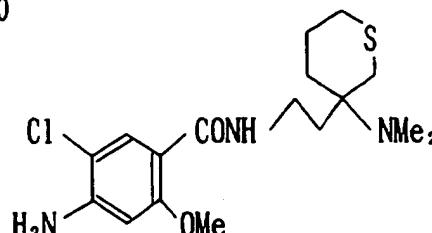
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

表 1 (続き)

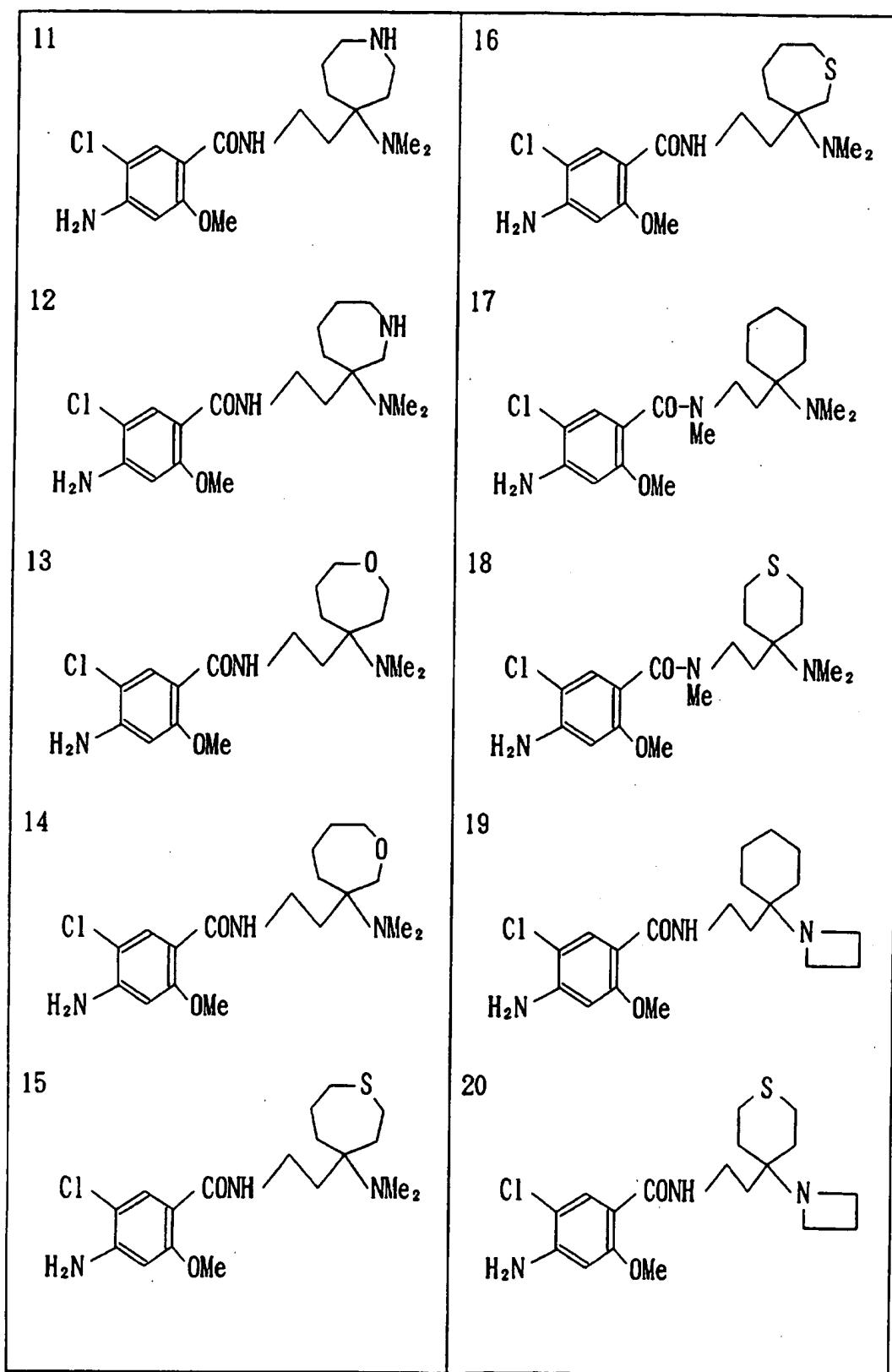
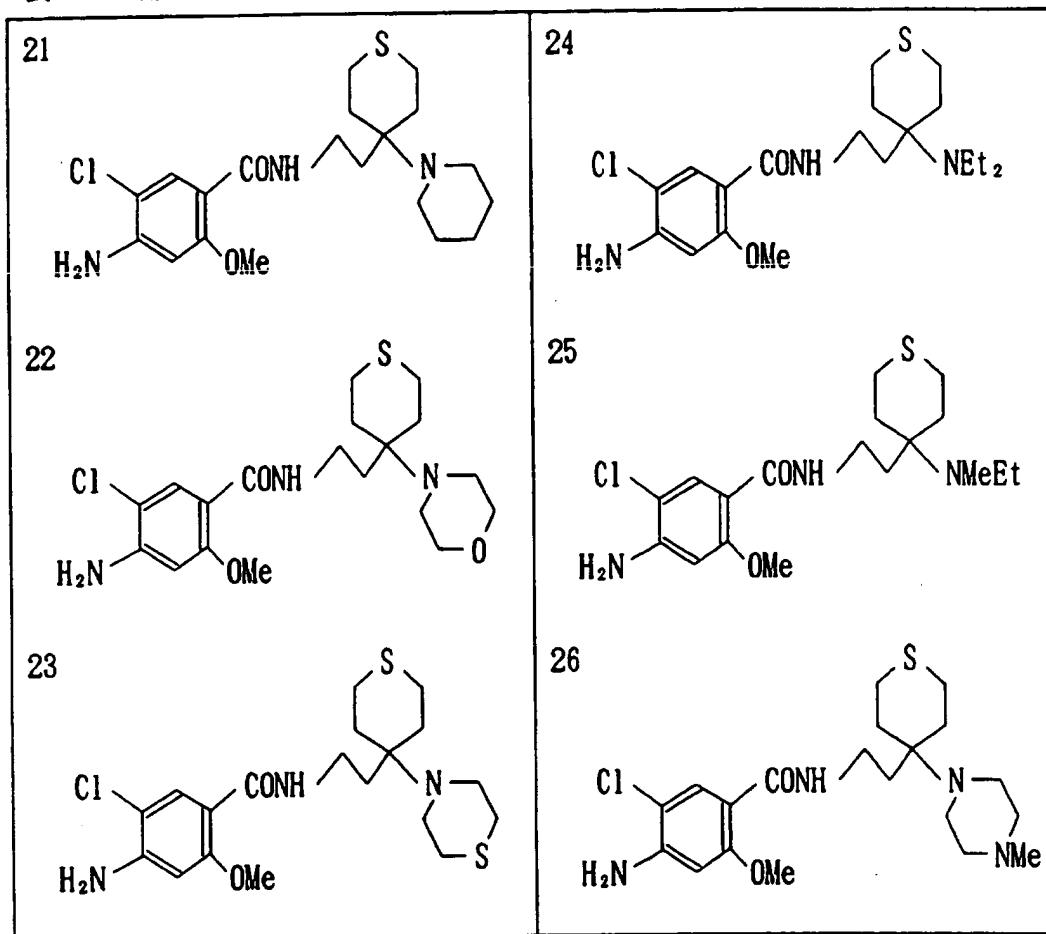


表 1 (続き)



(なお、式中Meはメチル基、Etはエチル基を意味する。以下同じ)

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は、中枢および末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系などに存在する 5-HT<sub>4</sub> 受容体に対して特異的な作動活性を有することにより、精神分裂病、鬱病、不安、記憶障害、痴呆などの中枢神経系障害、また逆流性食道炎、非潰瘍性消化不良、腹部不定愁訴、胃内容うっ滞、鼓膜、恶心、嘔吐、偽性腸閉塞、便秘、麻醉手術後の消化管機能不全、あるいは急・慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃神経症、胃下垂、糖尿病などの疾患に伴う消化管運動障害の治療及び予防において有用である。さらに、本発明化合物は、心不全、心筋虚血など心機能不全に伴う疾患や、尿路閉塞、尿管結石あるいは前立腺肥大などに伴う排尿困難など泌尿器系の疾患、さらには脊髄損傷、骨盤底不全症等による便秘及び排尿困難の治療に用いることができる。また、本発明化合物は抗侵害受容作用を有することにより、疼痛の閾値を増加させる鎮痛用の抗侵害受容作用剤 [anti nociceptics, Arzneim. Forsch. /Drug Res., 43 (II). Nr. 8 (1993)] としても有用である。

また、本発明中間体化合物 (IIIa) 又はその塩は、本発明化合物 (I) やその製薬学的に許容される塩の有利な中間体として有用である。なお、中間体化合物の製造並びに中間体化合物から本発明化合物 (I) 等に至る反応経路は前記の通りである。

本発明化合物の薬理活性は以下の実験方法により確認されたものである。

### (1) *in vitro* 試験 (5-HT<sub>4</sub> 受容体刺激作用)

#### a) 電気刺激によるモルモット回腸収縮の増強

Craig, D. A. らの方法 [Craig, D. A. and Clarke, D. E. : J. Pharmacol. Exp. & Ther., 252, 1378-1386 (1990)] に準じて実験した。

すなわち、雄性 Hartley 系モルモット (300~450 g) の回腸から縦走筋標本を作製し、Krebs 溶液を満たしたマグヌス管に静止張力 1 g で懸垂し、0.1 Hz 3 msec の矩形波電気刺激を与えて、薬物投与時の収縮増強作用を観測した。結果を表 2 に示す。

## b) 5-メトキシトリプタンによる脱感作

Craigらの方法 [Craig, D. A. et al: Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 342, 9-16 (1990)] に準じ、5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬である5-メトキシトリプタミンを前投与して、5-HT<sub>4</sub>受容体作用部分を脱感作することにより5-HT<sub>4</sub>受容体作用部分を測定した。

## 実験結果

表 2 モルモット回腸収縮試験

化 合 物	モルモット回腸収縮 (M%)		
	10 <sup>-6</sup>	3 × 10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup> (M)
実施例1	100.7	153.9	187.3
実施例6	76.9	109.4	120.8
実施例16	65.6	111.0	152.2
対照化合物1	16.9	22.8	36.8
対照化合物2	26.7	32.2	46.6

\*対照化合物1: Sci. Pharm., 58, 273-280 (1990) に開示された対照化合物2のジメチル化体。4-アミノ-5-クロロ-N-[(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)メチル]-2-メトキシベンズアミド。

対照化合物2: Sci. Pharm., 58, 273-280 (1990) に開示された4-アミノ-5-クロロ-N-[(1-ジエチルアミノ-1-シクロヘキシル)メチル]-2-メトキシベンズアミド。

この結果、本発明化合物は、用量依存的に顕著なモルモット回腸収縮増強作用を示し、かつ本発明化合物によるモルモット回腸の収縮増強作用は5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬である5-メトキシトリプタミン10 μMによる脱感作により70~90%抑制され、強力なモルモット回腸収縮増強作用の殆んどが5-HT<sub>4</sub>受容

体への作用によることが確認された。

これまでの 5-HT<sub>4</sub> 受容体作動性を示す薬物の多くは 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> 受容体等にも親和性を示すことが知られている。

このような他の受容体への作用は副作用のおそれを伴い、具体的には錐体外路障害、下痢、便秘、循環系への作用などが考え得る。

選択的 5-HT<sub>4</sub> 受容体作動薬である本発明化合物は、副作用のおそれの少ないより安全性の高い薬剤といえる。

(2) *in vivo* 試験 (イヌにおける胃運動亢進)

Itoh Z 等の方法 (Itoh Z., Honda R., Aizawa I. and Takayanagi R. : Gastroenterol. Jpn., 12, 275-283 (1977)) に準じて実験を行った。イヌの胃幽門部 (幽門リングから 3 cm 口側の位置) に輪状筋収縮を記録する方向にフォーストランスジューサーを達着し、同部位の食後期運動を覚醒下で測定した。食後約 2 時間後に実施例 1 の化合物の 1 または 3 mg/kg をゼラチンカプセルに詰めて経口投与すると、同化合物は投与前 15 分間の記録部位の Motility Index (MI) を 100% とした場合、同部位の MI を最大でそれぞれ 177.3 および 194.5% に増加させた。

この結果本発明化合物は優れた胃運動亢進作用を示すことが確認された。

また、5-HT<sub>4</sub> 作動薬は、摘出したヒトあるいはモルモットの結腸を収縮し、覚醒イヌの結腸運動を亢進し、ヒトの便秘にも有効であることが報告されている (① C. J. Elswood et al., Eur. J. Pharmacol. 196, 149-155, 1991, T. A. Burke and G. J. Sanger, Br. J. Clin. Pharmacol. 26, 261-265, 1988, ② Nippon Heikatukin Cakkai Zasshi 21, 1-9, 1985, ③ R. W. McCallum et al., Drugs 36, 652-681, 1988) 従って、5-HT<sub>4</sub> 受容体作動活性を有する本発明化合物は便秘に対しても有効であると考えられる。

一般式 (I) で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩の 1 種又は 2 種

以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

投与量は症状、投与対象の年令、性別、体重等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日につき0.1～200mg、好ましくは1～100mgの範囲で1日1回から数回に分けて投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣あるいは胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤

を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲記し、本発明について更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例の記載によって制限されるものではない。

なお、本発明原料化合物には新規な物質も含まれている。原料化合物の製造法を参考例に示す。

#### 参考例 1-1-(i)

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エタノール (0.84 g, 4.9 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.96 g)、フタルイミド (0.96 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル (1.04 g) を2分以内で滴下し同温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え希塩酸で抽出し、水層を炭酸カリウムでアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付した。メタノール-クロロホルム (1:10) で溶出してN-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]フタルイミドを0.41 g (28%) 得た。

質量分析値: EI (m/z) 300 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.15-2.00 (12H, m), 2.29 (6H, s), 3.60-3.85 (2H, m), 7.60-7.95 (4H, m)

#### 参考例 1-1-(ii)

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]フタルイミド (0.40 g, 1.3 mmol) の40%メチルアミン-メタノール (15 ml) 混合溶液を50°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー (10 g) に付した。メタノールークロロホルム (1 : 10) で溶出後、アンモニア水—メタノールークロロホルム (2 : 20 : 100) で溶出して、2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミンを0.15 g (66%) 得た。なお、この目的物は参考例1-2-(iii)と同一物であると同定された。

(2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミンの別途合成法)  
参考例1-2-(i)

7-アザスピロ [5, 3] オクタン-7-オン 39.0 g (0.28 mol) の29%アンモニア水懸濁液 200 ml をオートクレーブ中 130°C で 15 時間反応させた。反応液を減圧下濃縮し、得られた油状物に酢酸エチルを加えることにより、粗製物を得た。得られた固体を酢酸エチル : n-ヘキシル = 1 : 3 の混合溶媒から再結晶して 39.0 g の 2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミドを得た。

質量分析値: EI (m/z) 156

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.30 - 1.70 (10H, m), 2.28 (2H, s), 5.48 (2H, br), 8.03 (2H, br)

参考例1-2-(i)'

シクロヘキシリデン酢酸エチル (0.84 g, 5 mmol) のアンモニア (8 ml) - メタノール (30 ml) 混合溶液を 140°C で 3 日間封管中攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、これを希塩酸で抽出した。水層を濃縮後、炭酸カリウム水溶液を加えアルカリ性とした後再び濃縮した。残渣のメタノール可溶分を濾過後、濾液を濃縮し残渣のメタノールークロロホルム (1 : 10) 可溶分を再び濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付した。アンモニア水—メタノールークロロホルム (2 : 15 : 10) で溶出して 2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミドを 0.58 g (74%) 得た。

質量分析値: EI (m/z) 156

核磁気共鳴スペクトル (CDC<sub>13</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30 - 1.70 (10H, m), 2.28 (2H, s), 5.48 (2H, br), 8.03 (2H, br)

## 参考例 1-2-(ii)

2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド 30.3 g をアセトニトリル 500 ml に溶解させ、粉末状の炭酸カリウム 53.5 g を加え、10°C に冷却した。ここへヨウ化メチル 55.0 g を滴下した。室温で 5 時間攪拌した後、反応液を水に加え、クロロホルム : 2-プロパノール = 4 : 1 の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた固体物を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して 18.8 g の 2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミドを得た。

質量分析値 : EI (m/z) 184

核磁気共鳴スペクトル (CDC<sub>13</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30 - 1.80 (10H, m), 2.32 (6H, s), 2.53 (2H, s)

## 参考例 1-2-(iii)

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド 5.00 g をトルエン 200 ml に溶解し、ここへ水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム ナトリウム (70% トルエン溶液) 32 ml を加え、3 時間加熱還流した。10°C に冷却し、飽和重曹水 5 ml を加え、さらに水 50 ml を加えて生じた沈殿を濾去した。濾液を濃縮後、アセトニトリル及び無水硫酸ナトリウムを加え、濾過後溶媒を留去した。得られた油状物を減圧蒸留で精製して無色透明の 2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン 0.69 g を遊離塩基として得た。

沸点 : 58.5°C (1.2 mmHg)

質量分析値 : EI (m/z) 170

核磁気共鳴スペクトル (CDC<sub>13</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20 - 1.80 (12H, m), 2.22 (6H, s), 2.60 - 2.80

(2H, m), 3.00 (2H, m)

参考例1-3-(i)

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド2.00gをピリジン50m1に溶解し、ここへオキシ塩化リン5m1を加え、60°Cで2時間攪拌した。室温に冷却し、溶媒を減圧下留去して得られた油状物に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルム:2-プロパノール=4:1の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。濾過後、溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(溶出液:クロロホルム:メタノール:アンモニア水=200:20:1)。黄色油状物として2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリル1.56gを得た。

質量分析値: EI (m/z) 166

赤外線吸収スペクトル: (neat) 2275 cm<sup>-1</sup> (-CN)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.30-1.80 (10H, m), 2.34 (6H, s), 2.41 (2H, s)

参考例1-3-(ii)

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリル0.2gをエタノール10m1に溶解し、4規定塩酸/ジオキサン溶液0.6m1を加え、酸化白金0.02gを触媒として4気圧、40°Cで接触還元を15時間行った。触媒を除去した後反応液を濃縮し、得られた油状物にエーテルを加え、生じた沈殿を濾取することにより、2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミンを2塩酸塩として0.22g得た。

質量分析値: FAB (m/z) 171 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.10-1.85 (10H, m), 2.20 (2H, m), 2.61 (6H, s),  
3.00 (2H, m), 8.26 (3H, br), 10.55 (1H, br)

参考例1-4-(i)

メチレンシクロヘキサン(4.80g)のエーテル(50m1)溶液にクロロス

ルホニルイソシアネート (7.30 g) を氷冷下で加え室温で30分間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム (20 g) - 水 (100 ml) 溶液と10%水酸化カリウム水溶液をpH 10になるように交互に氷冷下で加え、同温で2時間攪拌した。反応液をエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、1-アザスピロ [3, 5] ノナン-2-オン (6.04 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20 - 1.90 (10H, m), 2.62 (2H, d, J = 2 Hz), 6.70 (1H, br)

参考例1-4-(ii)

1-アザスピロ [3, 5] ノナン-2-オン (6.76 g) とメタノール (150 ml)、濃硫酸 (5 ml) の混合溶液を終夜加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルで希釈し希塩酸で抽出した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (10 g) に付した。クロロホルム-メタノール (10 : 1) で溶出して、2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル) 酢酸メチル (7.65 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20 - 1.75 (10H, m), 1.62 (2H, s), 2.40 (2H, s), 3.68 (3H, s)

参考例1-4-(iii)

2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル) 酢酸メチル (1.71 g) と35%ホルマリン水溶液 (20 ml)、辛酸 (20 ml) の混合溶液を110°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に水、炭酸カリウムを加えアルカリ性とし、これを酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) 酢酸メチル (1.86 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20 - 1.95 (10H, m), 2.22 (6H, s), 2.32 (2H, s),  
3.65 (3H, s)

参考例 1-4-(iv)

水素化リチウムアルミニウム (0.20 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に、2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) 酢酸メチル (1.0 g) を氷冷下加え、同温で30分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物 (1 g) を加え室温で1時間攪拌後濾過し、濾液を減圧下濃縮して、2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エタノール (0.89 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.10 - 1.90 (10H, m), 1.80 (2H, t, J=6 Hz), 2.27 (6H, s), 3.80 (2H, t, J=6 Hz), 6.70 (1H, br)

参考例 1-5-(i)

1-アザスピロ [3, 5] ノナン-2-オン (0.83 g) の29%アンモニア水 (15 ml) 溶液を封管容器中 130°Cで15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (10 g) に付した。クロロホルム-メタノール-アンモニア水 (100:10:2) で溶出して、2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル) アセトアミド (0.92 g) を得た。

このものは参考例 1-2-(i) や (i)' で得られた化合物と同一物であると同定された。

参考例 1-6-(i)

2-シクロヘキシリデンアセトニトリル 10.94 g (90.3 mmol) に室温で40%メチルアミン-メタノール溶液 55 ml を加え、封管容器中、80°Cで18時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、塩酸水溶液で抽出した。水層を炭酸カリウムで塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下濃縮することによって、2-(1-メチルアミノ-1-シクロヘキシル) アセトニトリルを 8.92 g (65%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.00 - 1.90 (10H, m), 2.31 (3H, s), 2.50 (2H, s)

質量分析値: GC (m/z) 112 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub> CN)

参考例 1-6-(ii)

2-(1-メチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリル 8.92 g (5.86 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に氷冷下で酢酸 10 ml、ホルマリン水 10 ml、水素化ホウ素ナトリウム 2.40 g (63.4 mmol) を順に加え、室温で 4 時間 30 分攪拌した。反応溶液に水を加え、炭酸カリウムで塩基性とした後、10%メタノール-クロロホルム溶液で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下濃縮することによって 2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリルを 9.06 g (93%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.20 - 2.00 (10H, m), 2.27 (6H, s), 2.34 (2H, s)

質量分析値: GC (m/z) 166 (M<sup>+</sup>)

参考例 2-(i)

2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド (0.78 g) とトリエチルアミン (0.71 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液にトリフェニルメチルクロリド (1.81 g) を室温で加えた後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、再び濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) で溶出して、2-(1-トリフェニルメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミドを 1.28 g (64%) 得た。

質量分析値: EI (m/z) 398 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 0.70 - 1.95 (10H, m), 1.88 (2H, s), 3.15 (1H, s), 5.45 (1H, br), 6.00 (1H, br), 6.95 - 7.50 (9H, m), 7.50 - 7.90 (6H, m)

## 参考例 2 - (ii)

2 - (1 - トリフェニルメチルアミノ - 1 - シクロヘキシル) アセトアミド (1.20 g, 3.0 mmol) を、水素化リチウムアルミニウム (0.24 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に氷冷下加えこれを 70 °C で 2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、硫酸ナトリウム・10水和物 (3 g) を加え、同温で 1 時間攪拌後、これを滤過し、滤液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、メタノール - クロロホルム (1 : 10) で溶出して 2 - (1 - トリフェニルメチルアミノ - 1 - シクロヘキシル) エチルアミンを 0.45 g 得た。

質量分析値: EI (m/z) 384 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 0.75 - 1.55 (12H, m), 1.67 (2H, bs), 2.55 - 2.86 (2H, m), 6.95 - 7.80 (15H, m)

## 参考例 3 - (i)

参考例 1 - 4 - (iv) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - [1 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - 1 - シクロヘキシル] エタノール

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.10 - 2.05 (10H, m), 1.92 (2H, t, J = 6 Hz), 2.12 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.88 (2H, t, J = 6 Hz), 7.10 - 7.55 (5H, m)

## 参考例 3 - (ii)

参考例 1 - 1 - (i) 及び (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - [1 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - 1 - シクロヘキシル] エチルアミン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.10 - 2.00 (14H, m), 2.09 (3H, s), 2.65 - 3.05 (2H, m), 3.62 (2H, s), 7.15 - 7.60 (5H, m)

## 参考例 3 - (iii)

参考例 2 - (i) 及び (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (1 - メチルアミノ - 1 - シクロヘキシル) エチルアミン

質量分析値: E I (m/z) 156 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.15 - 1.80 (15H, m), 2.28 (3H, s), 2.60 - 2.95 (2H, m)

## 参考例 4 - (i)

参考例 1 - 4 - (i) と同様にして以下の化合物を得た。

1 - アザスピロ [3, 4] オクタン - 2 - オン

質量分析値: E I (m/z) 125 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.68 - 1.72 (4H, m), 1.81 - 1.86 (4H, m), 2.86 (2H, d, J = 2 Hz), 6.12 (1H, br s)

## 参考例 4 - (ii)

参考例 1 - 4 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (1 - アミノ - 1 - シクロペンチル) 酢酸メチル

質量分析値: E I (m/z) 157 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.57 - 1.69 (8H, m), 1.77 - 1.83 (2H, m), 2.51 (2H, s), 3.69 (3H, s)

## 参考例 4 - (iii)

参考例 1 - 4 - (iii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロペンチル) 酢酸メチル

質量分析値: E I (m/z) 185 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.55 - 1.85 (8H, s), 2.29 (6H, s), 2.43 (2H, s), 3.66 (3H, s)

## 参考例 4 - (iv)

参考例 1 - 4 - (iv) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロペンチル) エタノール

質量分析値: EI (m/z) 157 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 1.45 (2H, m), 1.50 - 1.66 (4H, m), 1.71 - 1.73 (2H, m), 1.84 - 1.89 (2H, m), 2.25 (6H, s), 3.85 (2H, t, J = 5 Hz)

## 参考例 4 - (v)

参考例 1 - 1 - (i) と同様にして以下の化合物を得た。

N - [2 - (1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロペンチル) エチル] フタルイミド

質量分析値: EI (m/z) 186 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.48 - 1.52 (2H, m), 1.59 - 1.97 (4H, m), 1.81 - 1.86 (4H, m), 2.28 (6H, s), 3.77 - 3.80 (2H, m), 7.69 - 7.71 (2H, m), 7.81 - 7.84 (2H, m)

## 参考例 4 - (vi)

参考例 1 - 1 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (1 - ジメチルアミノシクロペンチル) エチルアミン

質量分析値: FAB (m/z) 157 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 1.45 (2H, m), 1.55 - 1.67 (6H, m), 1.73 - 1.78 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.78 (2H, t, J = 8 Hz)

## 参考例 5 - (i)

2 - (1 - アミノ - 1 - シクロヘキシル) 酢酸メチル (0.20 g, 1.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、氷冷下、ピリジン (0.2 mL, 2.47 mmol)、無水酢酸 (0.2 mL, 2.12 mmol) を順に加え、室温で 18

時間 30 分攪拌した。室温でメタノール (0.5 ml) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して 2-(1-アセチルアミノ-1-シクロヘキシル) 酢酸メチルを 0.25 g (quant) 得た。

質量分析値: GC (m/z) 213 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.15-1.70 (8H, m), 1.96 (3H, s), 2.00-2.28 (2H, m), 2.85 (2H, s), 3.64 (3H, s), 5.28 (1H, br s)

参考例 5-(ii)

2-(1-アセチルアミノ-1-シクロヘキシル) 酢酸メチル (0.13 g, 0.61 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、氷冷下、6 0% 水素化ナトリウム (35 mg, 0.88 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。さらにその反応液に室温でヨウ化メチル (0.1 ml, 1.61 mmol) を加え、同温で 14 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して 2-[1-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-1-シクロヘキシル] 酢酸メチルを 0.15 g (quant) 得た。

質量分析値: GC (m/z) 227 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.20-2.30 (10H, m), 2.10 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.00 (2H, s), 3.63 (3H, s)

参考例 5-(iii)

水素化リチウムアルミニウム (0.048 g, 1.26 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 懸濁液に、氷冷下、2-[1-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-1-シクロヘキシル] 酢酸メチル (0.143 g, 0.63 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を加え、3 時間加熱還流させた。硫酸ナトリウム・10 水和物 (1 g) を、氷冷下、反応液に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過後、不溶物を 10% メタノール-クロロホルム混合溶媒で洗浄し、濾

液を濃縮して、2-[1-(N-エチル-N-メチルアミノ)-1-シクロヘキシル]エタノールを0.126g (quant) 得た。

質量分析値: GC (m/z) 185 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  3396 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.06 (3H, t), 1.10-1.90 (12H, m), 2.22 (3H, s),  
2.56 (2H, q), 3.80 (2H, dt), 6.65 (1H, t)

参考例5-(iv)

N-[2-[1-(N-エチル-N-メチルアミノ)-1-シクロヘキシル]エチル]フタルイミド

質量分析値: EI (m/z) 314 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.08 (3H, t), 1.10-1.90 (12H, m), 2.24 (3H, s),  
2.51 (2H, q), 3.60-3.80 (2H, m), 7.60-7.90 (4H, m)

参考例6-(i)

2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)酢酸メチル (1.50g, 8.76 mmol) のアセトニトリル (20ml) 溶液に、氷冷下、炭酸カリウム (1.45g, 10.5mmol)、ヨウ化エチル (0.8ml, 10.0mmol) を順に加え、50°Cで3日間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50g) に付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出し、2-(1-エチルアミノ-1-シクロヘキシル)酢酸メチルを1.25g (72%) 得た。

質量分析値: GC (m/z) 199 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.08 (3H, t), 1.20-1.70 (10H, m), 2.44 (2H, s),  
2.54 (2H, q), 3.66 (3H, s)

参考例6-(ii)

2-(1-エチルアミノ-1-シクロヘキシル) 酢酸メチル (1.06 g, 5.32 mmol) に、氷冷下、無水酢酸 (10 ml)、ピリジン (1.0 ml) を加え、50°Cで19時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2-[1-(N-アセチル-N-エチルアミノ)-1-シクロヘキシル] 酢酸メチルを1.06 g (83%) 得た。

質量分析値：GC (m/z) 241 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.19 (3H, t), 1.20-1.85 (8H, m), 2.12 (3H, s), 2.36-2.68 (2H, m), 3.24 (2H, s), 3.36 (2H, q), 3.61 (3H, s)

参考例6-(iii)

水素化リチウムアルミニウム (0.334 g, 8.80 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に、氷冷下、2-[1-(N-アセチル-N-エチルアミノ)-1-シクロヘキシル] 酢酸メチル (1.06 g, 4.39 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、5時間加熱還流した。硫酸ナトリウム・10水和物 (5 g) を、氷冷下、反応液に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濾過後、不溶物をメタノール-クロロホルム (1:10) で洗浄し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付した。メタノール-クロロホルム (1:10) で溶出し、2-(1-ジエチルアミノ-1-シクロヘキシル) エタノールを0.79 g (90%) 得た。

質量分析値：GC (m/z) 199 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル：(neat)  $\nu$  3388 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.08 (6H, t), 1.10-1.90 (12H, m), 2.69 (4H, q), 3.83 (2H, t)

参考例6-(iv)

参考例1-1-(i) と同様にして以下の化合物を得た。

N- [2- (1-ジエチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチル] フタルイミド

質量分析値: EI (m/z) 328 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.07 (6H, t), 1.30-1.92 (12H, m), 2.64 (4H, q),  
3.60-3.82 (2H, m), 7.60-7.90 (4H, m)

参考例 6- (v)

参考例 1-1- (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2- (1-ジエチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチルアミン

質量分析値: EI (m/z) 198 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.01 (6H, t), 1.15-1.75 (14H, m), 2.57 (4H, q),  
2.69 (2H, t)

参考例 8- (i)

塩化オキザリル (0.2m1, 2.29mmol) の塩化メチレン (5m1) 溶液に、-60°Cにて、ジメチルスルホキシド (0.4m1, 5.64mmol) の塩化メチレン (3m1) 溶液を加え、同温で5分間攪拌し、更に反応液に、-60°Cで (1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) メタノール (0.30g, 1.91mmol) の塩化メチレン (5m1) 溶液を加え、同温で10分間攪拌した。反応液に、-60°Cでトリエチルアミン (1.3m1, 9.33mmol) を加え、同温で5分間攪拌し更に室温まで昇温し30分間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、塩酸水溶液で抽出を行った。水層を炭酸カリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出を行い、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキサンカルバルデヒドを0.217g (73%) 得た。

質量分析値: GC (m/z) 156 (M<sup>+</sup> + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.10-2.02 (10H, m), 2.34 (6H, s), 9.36 (1H, s)

## 参考例 8 - (ii)

ジエチルシアノメチルホスホネート (0.44 g, 2.48 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (0.10 g, 2.50 mmol)、1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキサンカルバルデヒド (0.32 g, 2.06 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) 溶液を順に加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、塩酸水溶液で抽出し、得られる水層を炭酸カリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。得られる有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付した。酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) で溶出し、3-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) アクリロニトリルを 0.307 g (84%) 得た。

質量分析値 : GC (m/z) 178 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル : (neat)  $\nu$  2228 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.15 - 1.93 (10H, m), 2.22 及び 2.27 (6H, s), 5.31 及び 5.53 (1H, d), 6.23 及び 6.66 (1H, d)

## 参考例 8 - (iii)

3-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) アクリロニトリル (0.481 g, 2.70 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、室温で 4N 塩酸-ジオキサン溶液 (1.5 ml)、酸化白金 (50 mg) を加え、水素下 (4 気圧)、50°C で 16 時間攪拌した。反応液に、飽和炭素水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、濾過し、不溶物をメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (15 g) に付した。メタノール-クロロホルム (1 : 10) で溶出し、3-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) プロピルアミンを 0.453 g (91%) 得た。

質量分析値 : GC (m/z) 184 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル : (neat)  $\nu$  3392 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.15 - 1.70 (14H, m), 2.23 (6H, s), 2.55 - 2.70 (2H, m)

参考例 9 - (i)

参考例 1 - 4 - (i) と同様にして以下の化合物を得た。

8-アザスピロ [6, 3] ノナン-9-オン

質量分析値: FAB 154 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30 - 2.00 (12H, m), 2.68 (1H, s), 2.70 (1H, s), 6.10 (1H, br)

参考例 9 - (ii)

参考例 1 - 4 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(1-アミノ-1-シクロヘプチル) 酢酸メチル

質量分析値: EI (m/z) 185 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 1.80 (12H, m), 2.40 (2H, s), 3.68 (3H, s)

参考例 9 - (iii)

参考例 1 - 4 - (iii) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘプチル) 酢酸メチル

質量分析値: EI (m/z) 213 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 1.90 (12H, m), 2.23 (6H, s), 2.32 (2H, s), 3.65 (3H, s)

参考例 9 - (iv)

参考例 1 - 4 - (iv) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘプチル) エタノール

質量分析値: EI (m/z) 185 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 1.80 (14H, m), 2.27 (6H, s), 3.86 (2H, t),

$J = 5.5 \text{ Hz}$ )

参考例 9 - (v)

参考例 1 - 1 - (i) と同様にして以下の化合物を得た。

N - [2 - (1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロヘプチル) エチル] フタルイミド

質量分析値: EI ( $m/z$ ) 314 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 1.90 (14H, m), 2.28 (6H, s), 3.67 - 3.86 (2H, m), 7.60 - 8.00 (4H, m)

参考例 9 - (vi)

参考例 1 - 1 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロヘプチル) エチルアミン

質量分析値: FAB ( $m/z$ ) 185 ( $MH^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 1.80 (14H, m), 2.22 (6H, s), 2.67 - 2.85 (2H, m)

参考例 12 - (i)

参考例 1 - 4 - (i) と同様にして以下の化合物を得た。

7 - オキサ - 1 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - オン

質量分析値: FAB ( $m/z$ ) 142 ( $MH^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.83 (4H, t), 2.75 (2H, s), 3.40 - 4.00 (4H, m), 6.43 (1H, br s)

参考例 12 - (ii)

参考例 1 - 4 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (4 - アミノテトラヒドロ - 4 - ピラニル) 酢酸メチル

質量分析値: EI ( $m/z$ ) 173 ( $M^+$ )

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  1734 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.41 - 1.73 (6H, m), 2.45 (2H, s), 3.59 - 3.83 (7H, m)

参考例 1-2-(iii)

参考例 1-4-(iii) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-ピラニル) 酢酸メチル

質量分析値: GC (m/z) 201 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  1736 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.73 - 1.85 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.39 (2H, s), 3.45 - 3.95 (7H, m)

参考例 1-2-(iv)

参考例 1-4-(iv) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-ピラニル) エタノール

質量分析値: GC (m/z) 173 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  3432 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 2.10 (6H, m), 2.30 (6H, s), 3.31 - 4.00 (6H, m)

参考例 1-2-(v)

参考例 1-1-(i) と同様にして以下の化合物を得た。

N-[2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-ピラニル) エチル] フタ  
ルイミド

質量分析値: EI (m/z) 302 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 2.00 (6H, m), 2.31 (6H, s), 3.45 - 4.03 (6H, m), 7.63 - 7.90 (4H, m)

参考例 1-2-(vi)

参考例 1-1-(ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-ピラニル)エチルアミン

質量分析値: FAB (m/z) 173 (MH<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  3392 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.30-1.75 (8H, m), 2.24 (6H, s), 2.62-2.83 (2H, m), 3.48-3.96 (4H, m)

参考例 13-(i)

参考例 1-4-(ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(4-アミノ-1-カルボエトキシ-4-ピペリジル)酢酸メチル

質量分析値: GC (m/z) 244 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  1736, 1698 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.25 (3H, t), 1.30-1.65 (4H, m), 2.41 (2H, s), 3.15-3.70 (4H, m), 3.69 (3H, s), 4.11 (2H, q)

参考例 13-(ii)

参考例 1-4-(iii) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(1-カルボエトキシ-4-ジメチルアミノ-4-ピペリジル)酢酸メチル

質量分析値: GC (m/z) 272 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  1738, 1702 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.25 (3H, t), 1.55 (4H, br s), 2.23 (6H, s), 2.36 (2H, s), 3.02-3.90 (4H, m), 3.65 (3H, s), 4.11 (2H, q)

参考例 13-(iii)

参考例 1-4-(iv) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(1-カルボエトキシ-4-ジメチルアミノ-4-ピペリジル)エタノ-

ル

質量分析値: EI (m/z) 244 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  3464, 1700 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.26 (3H, t), 1.57-1.77 (4H, m), 1.86 (2H, t),  
2.28 (6H, s), 2.80-3.20 (2H, m), 3.74-4.10 (4H, m),  
4.13 (2H, q)

参考例13-(iv)

参考例1-1-(i) と同様にして以下の化合物を得た。

N-[2-(1-カルボエトキシ-4-ジメチルアミノ-4-ピペリジル)エチル]フタルイミド

質量分析値: GC (m/z) 358 (M<sup>+</sup> - 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.27 (3H, t), 1.50-1.90 (6H, m), 2.28 (6H, s),  
3.40-3.80 (4H, m), 4.21 (2H, q), 7.65-7.95 (4H, m)

参考例13-(v)

参考例1-1-(ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(1-カルボエトキシ-4-ジメチルアミノ-4-ピペリジル)エチルアミン

質量分析値: EI (m/z) 243 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.25 (3H, t), 1.33-1.85 (8H, m), 2.22 (6H, s),  
2.60-2.82 (2H, m), 3.18-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, q)

参考例14-(i)

参考例1-4-(iv) と同様にして以下の化合物を得た。

2-(4-ジメチルアミノ-1-メチル-4-ピペリジル)エタノール

質量分析値: EI (m/z) 186 (M<sup>+</sup>)

赤外線吸収スペクトル: (neat)  $\nu$  3400 cm<sup>-1</sup>

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.35 - 2.20 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.29 (6H, s),  
2.68 - 2.90 (2H, m), 3.80 (2H, t)

参考例 14 - (ii)

参考例 1 - 1 - (i) と同様にして以下の化合物を得た。

N - [2 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - メチル - 4 - ピペリジル) エチル] フタルイミド

質量分析値 : E I (m/z) 315 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.45 - 2.12 (8H, m), 2.29 (6H, s), 2.33 (3H, s),  
2.20 - 2.80 (2H, m), 3.60 - 3.83 (2H, m), 7.62 - 7.90  
(4H, m)

参考例 14 - (iii)

参考例 1 - 1 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - メチル - 4 - ピペリジル) エチルアミン

質量分析値 : E I (m/z) 185 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.30 - 1.90 (8H, m), 2.22 (6H, s), 2.27 (3H, s),  
2.34 - 2.80 (4H, m)

参考例 16 - (i)

2 - (4 - アミノテトラヒドロ - 4 - チオピラニル) アセトアミド

2 - (テトラヒドロ - 4 - チオピラニリデン) 酢酸エチル 1.86 g (9.99 m mol) に、室温でアンモニアを飽和させたメタノール (30 ml) を加え、封管中 140°C で 3 日間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、減圧下濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, メタノール : クロロホルム = 1 : 10 → アンモニア水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) に付すことによって標題化合物を 1.06 g (61%) 得た。その際、2 - (テトラヒドロ - 4 - チオピラニリデン) アセトアミドを副生成物として 0.62 g (39%) 得

た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.50-2.10 (6H, m), 2.28 (2H, s), 2.40-3.00 (4H, m), 5.85 (1H, br s), 7.40 (1H, br s)

質量分析値: GC (m/z) 174 (M<sup>+</sup>)

2-(テトラヒドロ-4-チオピラニリデン)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 2.20-2.50 (2H, m), 2.60-3.05 (4H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 5.30-6.10 (3H, m)

質量分析値: EI (m/z) 157 (M<sup>+</sup>)

参考例 16-(ii)

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)アセトアミド

2-(4-アミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)アセトアミド 0.21 g

(1.22 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) に、室温で炭酸カリウム 0.50 g (3.62 mmol)、ヨウ化メチル 0.2 mL (3.21 mmol) を順に加えた後、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, クロロホルム:メタノール = 1 : 10) に付すことによって標題化合物を 0.15 g (61%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.88-2.10 (4H, m), 2.30 (2H, s), 2.44 (6H, s), 2.63-2.83 (4H, m), 5.55 (1H, br s), 7.90 (1H, br s)

質量分析値: FAB (m/z) 203 (MH<sup>+</sup>)

参考例 16-2-(i)

2-(4-メチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)アセトアミド・塩酸塩

2-(テトラヒドロ-4-チオピラニリデン)アセトアミド 0.20 g (1.27

mmol) のメタノール溶液 (7.5 ml) に、室温で 40% メチルアミン-メタノール溶液 2.5 ml を加え、封管中、110°C で 48 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し酢酸エチルを加え、塩酸水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮し、エタノール-酢酸エチル (1:3) 溶液で洗浄することによって、標題化合物を 0.17 g (60%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.80-2.20 (4H, m), 2.50-2.90 (5H, m), 3.42 (4H, brs)

質量分析値: FAB (m/z) 189 (free 体として  $MH^+$ )

参考例 16-2-(ii)

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル) アセトアミド 2-(4-アミノテトラヒドロ-4-チオピラニル) アセトアミド塩酸塩 0.21 g (997  $\mu$ mol) の塩化メチレン懸濁液 (5.0 ml) に、氷冷下でホルマリン水 1.0 ml、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム 0.72 g (3.40 mmol) を順に加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、炭酸カリウムで塩基性とした後、10% メタノール-クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g, 酢酸エチル:ヘキサン = 1:3) に付すことによって標題化合物を 0.18 g (89%) 得た。

参考例 16-(iii)

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル) アセトアミド 0.37 g (1.83 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) に、氷冷下で 1.0 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体 1.8 ml (1.8 mmol) を加え、還流条件下で 6 時間攪拌した。反応溶液を 0°C に冷却し、メタノール 1.0 ml、濃塩酸 5 ml を順に加え、還流条件下で 1 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、飽和炭酸カリウム水溶液で塩基性とした後、減圧下濃縮した。残留物を 10% メタノール-クロロホルムに溶解し、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、アルミナカラムクロマトグラフィー (5 g, アンモニア水:メタノール:クロロホ

ルム=1:10:100)に付すことによって、2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチルアミンを0.27g(78%)得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.35-2.00(6H, m), 2.19(6H, s), 2.60-3.15(4H, m), 3.60-3.78(2H, m)

質量分析値: EI (m/z) 188 (M<sup>+</sup>)

参考例16-3-(i)

2-(4-メチルアミノテトラヒドロ-4-ピラニル)アセトニトリル  
2-(テトラヒドロ-4-チオピラニリデン)アセトニトリル1.78g(12.8mmol)に、室温で40%メチルアミン-メタノール溶液18mLを加え、封管中、60°Cで19時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え塩酸水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄し、炭酸カリウムで塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮することによって標題化合物を1.87g(86%)得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.50-2.50(6H, m), 2.29(3H, s), 2.43(2H, s), 2.87-3.18(2H, m)

参考例16-3-(ii)

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)アセトニトリル  
2-(4-メチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)アセトニトリル1.06g(6.27mmol)の塩化メチレン溶液(15mL)に、氷冷下で酢酸3.0mL、ホルマリン水3.0mL、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム1.58g(7.45mmol)を順に加えた後、同温で40分間攪拌した。反応溶液に水を加え炭酸カリウムで塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮することによって標題化合物を1.02g(89%)得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.70 - 2.50 (6H, m), 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, s),  
2.87 - 3.19 (2H, m)

質量分析値: GC (m/z) 184 (M<sup>+</sup>)

参考例 16-3-(iii)

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチルアミン・

## 2塩酸塩

2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)アセトニトリル 1.00 g (5.34 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL) に、氷冷下でボラン-テトラヒドロフラン錯体 16mL (1.0 M 溶液, 16.0 mmol) を加えた後、還流条件下で 4 時間 20 分間攪拌した。反応溶液に氷冷下でメタノール (10mL) を加え、80°Cで 1 時間攪拌した。さらに氷冷下で 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 4.0mL (16.0 mmol) を加え 80°Cで 20 分間攪拌した。反応溶液中で析出する結晶を濾取することによって標題化合物を 1.32 g (93%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.80 - 2.40 (6H, m), 2.40 - 3.20 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.37 (4H, br s), 8.18 (4H, br s)

質量分析値: FAB (m/z) 189 (free 体として MH<sup>+</sup>)

参考例 17-(i)

参考例 1-2-(ii) と同様にして、2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミドより、2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル]アセトアミドを得た。但し、ヨウ化メチルの代わりに 1, 4-ジブロモブタンを用いた。

質量分析値: EI (m/z) 210 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.00 - 2.05 (12H, m), 2.53 (2H, s), 2.60 - 2.90 (4H, m), 5.45 (1H, br s), 8.80 (1H, br s)

## 参考例 17 - (ii)

参考例 1-3-(i) と同様にして、2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル]アセトアミドより、2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル]アセトニトリルを得た。

質量分析値: GC (m/z) 192 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-2.10 (12H, m), 2.37 (2H, s), 2.45-2.90 (4H, m)

## 参考例 17 - (iii)

参考例 1-3-(ii) と同様にして、2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル]アセトニトリルより、2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル]エチルアミンを得た。

質量分析値: FAB (m/z) 197 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.00-2.00 (18H, m), 2.45-2.88 (6H, m)

参考例 17 - (i), 17 - (ii), 17 - (iii) と同様にして参考例 18 (i) ~ 22 (iii) の化合物を得た。

## 参考例 18 - (i)

2-(1-ピペリジノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

原料化合物: 2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.90 (16H, m), 2.52 (2H, s), 2.50-2.80 (4H, m), 5.45 (1H, br s), 8.82 (1H, br s)

## 参考例 18 - (ii)

2-(1-ピペリジノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリル

原料化合物: 2-(1-ピペリジノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.10-2.10 (16H, m), 2.30 (2H, s), 2.30-2.70

(4 H, m)

参考例 18 - (iii)

2 - (1 - ピペリジノ - 1 - シクロヘキシル) エチルアミン

原料化合物：2 - (1 - ピペリジノ - 1 - シクロヘキシル) アセトニトリル

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.00 - 1.90 (18 H, m), 2.30 - 2.80 (6 H, m)

参考例 19 - (i)

2 - [1 - (1 - ピペリジル) - 1 - シクロペンチル] アセトアミド

原料化合物：2 - (1 - アミノ - 1 - シクロペンチル) アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.40 - 2.05 (12 H, m), 2.45 (2 H, s), 2.55 - 2.90

(4 H, m), 5.45 (1 H, br), 9.25 (1 H, br)

参考例 19 - (ii)

2 - [1 - (1 - ピペリジル) - 1 - シクロペンチル] アセトニトリル

原料化合物：2 - [1 - (1 - ピペリジル) - 1 - シクロペンチル] アセトアミ

ド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.50 - 2.10 (12 H, m), 2.52 (2 H, s), 2.55 - 2.90

(4 H, m)

参考例 19 - (iii)

2 - [1 - (1 - ピペリジル) - 1 - シクロペンチル] エチルアミン

原料化合物：2 - [1 - (1 - ピペリジル) - 1 - シクロペンチル] アセトニト

リル

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.25 - 2.00 (14 H, m), 2.45 - 2.95 (6 H, m)

参考例 20 - (i)

2 - [1 - (4 - メチルピペラジニル) - 1 - シクロヘキシル] アセトアミド

原料化合物：2 - (1 - アミノ - 1 - シクロヘキシル) アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.80 (10H, m), 2.28 (3H, s), 2.35-2.55  
 (6H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 5.50 (1H, br s), 8.40  
 (1H, br s)

## 参考例 20-(ii)

2-[1-(4-メチルピペラジニル)-1-シクロヘキシル]アセトニトリル

原料化合物: 2-[1-(4-メチルピペラジニル)-1-シクロヘキシル]アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.80 (10H, m), 2.20-2.70 (13H, m)

## 参考例 20-(iii)

2-[1-(4-メチルピペラジニル)-1-シクロヘキシル]エチルアミン

原料化合物: 2-[1-(4-メチルピペラジニル)-1-シクロヘキシル]アセトニトリル

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.10-1.80 (12H, m), 2.25 (3H, s), 2.25-2.75  
 (10H, m)

## 参考例 21-(i)

2-[4-(1-ピロリジニル)テトラヒドロ-4-チオピラニル]アセトアミド

原料化合物: 2-(4-アミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチルアミン

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.60-1.90 (4H, m), 1.90-2.10 (4H, m), 2.45 (2H, s), 2.50-2.90 (8H, m), 5.60 (1H, br s), 7.95 (1H, br s)

## 参考例 21-(ii)

2-[4-(1-ピロリジニル)テトラヒドロ-4-チオピラニル]エチルア

ミン

原料化合物：2-[4-(1-ピロリジニル)テトラヒドロ-4-チオピラニル]アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.10-2.00 (10H, m), 2.20-3.10 (10H, m)

参考例22-(i)

2-(1-モルホリノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

原料化合物：2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.90 (10H, m), 2.48 (2H, s), 2.62-2.73 (4H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 5.40 (1H, br s), 8.10 (1H, br s)

参考例22-(ii)

2-(1-モルホリノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリル

原料化合物：2-(1-モルホリノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-2.00 (10H, m), 2.34 (2H, s), 2.50-2.62 (4H, m), 3.64-3.75 (4H, m)

参考例22-(iii)

2-(1-モルホリノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン

原料化合物：2-(1-モルホリノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリル

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.90-2.20 (12H, m), 2.40-3.00 (6H, m), 3.50-3.90 (4H, m)

参考例23-1-(i)

2-(1-アミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド異性体A

参考例1-2-(i)' と同様の操作により、2-(4-メチル-1-シクロヘキシリデン)酢酸エチル (3.72g, 17.8mmol) より、上記化合物の立体

異性体をそれぞれ0.65g(異性体A)、及び0.24gの23-1-(ii)の化合物(異性体B)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離した。後の工程ではそれについて反応を行った。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.92 (3H, d), 1.00-1.80 (9H, m), 2.23 (2H, s),  
5.55 (1H, brs), 7.95 (1H, brs)

参考例23-2-(i)

2-(1-アミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド異性体B

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.92 (3H, d), 1.00-2.00 (9H, m), 2.33 (2H, s),  
5.40 (1H, brs), 8.03 (1H, brs)

参考例1-2-(ii)と同様にして以下の参考例23-1-(ii)及び23-2-(ii)の化合物を得た。

参考例23-1-(ii)

2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド(異性体A)

原料化合物: 2-(1-アミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド(異性体A)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.91 (3H, d), 1.25-2.00 (9H, m), 2.25 (6H, s),  
2.28 (2H, s), 5.43 (1H, brs), 6.65 (1H, brs)

参考例23-2-(ii)

2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド(異性体B)

原料化合物: 2-(1-アミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド(異性体B)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.90 (3H, d), 1.00-1.80 (9H, m), 2.30 (6H, s),

2.52 (2H, s), 5.30 (1H, br s), 8.90 (1H, br s)

参考例1-3-(i)と同様にして参考例23-1-(iii)及び23-2-(iii)の化合物を得た。

参考例23-1-(iii)

2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトニトリル(異性体A)

原料化合物: 2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド(異性体A)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.90-0.94 (3H, m), 1.20-2.10 (9H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, s)

参考例23-2-(iii)

2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトニトリル(異性体B)

原料化合物: 2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド(異性体B)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.92 (3H, d), 1.00-2.00 (9H, m), 2.34 (6H, s), 2.47 (2H, s)

参考例1-3-(ii)と同様にして参考例23-1-(iv)及び23-2-(iv)の化合物を得た。

参考例23-1-(iv)

2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)エチルアミン(異性体A)

原料化合物: 2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトニトリル(異性体A)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.88 (3H, d), 1.10-2.00 (11H, m), 2.19 (6H,

s), 2.57-2.77 (2H, m)

参考例 23-2-(iv)

2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)エチルアミン  
(異性体B)

原料化合物: 2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)アセトニトリル(異性体B)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 0.90 (3H, d), 1.00-1.80 (11H, m), 2.25 (6H, s), 2.65-2.83 (2H, m)

参考例 17-(i), 17-(ii) 及び 17-(iii) と同様にして参考例 24-(i)~24-(ii) の化合物を得た。

参考例 24-(i)

2-(1-チオモルホリノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

原料化合物: 2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.20-1.80 (10H, m), 2.43 (2H, s), 2.55-2.80 (4H, m), 2.85-3.10 (4H, m), 5.42 (1H, br s), 7.65 (1H, br s)

参考例 24-(ii)

2-(1-チオモルホリノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン

原料化合物: 2-(1-チオモルホリノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.20-1.90 (12H, m), 2.50-3.00 (10H, m)

参考例 25-(i)

参考例 1-4-(i) と同様にして以下の化合物を得た。

7, 7-ジメチル-1-アザスピロ[3,5]ノナン-2-オン

原料化合物: 4, 4-ジメチル-1-メチレンシクロヘキサン

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.93 (6H, s), 1.20-1.45 (4H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 2.63 (2H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 6.30 (1H, br)

参考例25-(ii)

参考例1-4-(ii)と同様にして以下の化合物を得た。

2-(1-アミノ-4, 4-ジメチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド

原料化合物: 7, 7-ジメチル-1-アザスピロ[3, 5]ノナン-2-オン

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.90 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.15-1.75 (8H, m), 2.31 (2H, s), 5.70 (1H, br), 7.90 (1H, br)

参考例25-(iii)

参考例1-4-(iii)と同様にして以下の化合物を得た。

2-(4, 4-ジメチル-1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

原料化合物: 2-(1-アミノ-4, 4-ジメチル-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.20-1.85 (8H, m), 2.31 (6H, s), 2.47 (2H, s), 5.40 (1H, br), 8.60 (1H, br)

参考例25-(iv)

参考例1-3-(i)と同様にして以下の化合物を得た。

2-(4, 4-ジメチル-1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトニトリル

原料化合物: 2-(4, 4-ジメチル-1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)アセトアミド

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.93 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.05-1.85 (8H, m), 2.26 (6H, s), 2.36 (2H, s)

## 参考例 25 - (v)

参考例 1 - 3 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (4, 4-ジメチル-1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチルアミン

原料化合物：2 - (4, 4-ジメチル-1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) アセトニトリル

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.90 (6H, s), 1.00-1.80 (10H, m), 2.24 (6H, s),  
2.85 (2H, t, J=8 Hz)

## 参考例 27

参考例 2 - (ii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (4-アミノテトラヒドロ-4-チオピラニル) エチルアミン

原料化合物：2 - (4-アミノテトラヒドロ-4-チオピラニル) アセトアミド  
核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.00-2.10 (6H, m), 2.22-3.00 (6H, m)

## 参考例 30 - (i)

2 - (4-メチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル) アセトニトリル

2 - (テトラヒドロ-4-チオピラニリデン) アセトニトリル 1.78 g (12.8 mmol) に、室温で 40% メチルアミン-メタノール溶液 18 mL を加え、封管容器中、60°C で 19 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え塩酸水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄し、炭酸カリウムで塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮することによって標題化合物を 1.87 g (86%) 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.50-2.50 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.43 (2H, s),  
2.87-3.18 (2H, m)

## 参考例 30 - (ii)

参考例 1 6 - 3 - (iii) と同様にして以下の化合物を得た。

2 - (4 - メチルアミノテトラヒドロ - 4 - チオピラニル) エチルアミン

原料化合物: 2 - (4 - メチルアミノテトラヒドロ - 4 - チオピラニル) アセトニトリル

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.10 - 2.10 (6H, m), 2.10 - 3.00 (9H, m)

対照化合物の原料化合物製造例

(1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロヘキシル) メタノール (1.02 g)、トリフェニルホスフィン (2.55 g) 及びフタルイミド (1.24 g) のテトラヒドロフラン (30m1) 溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル (1.70 g) を氷冷下加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルで希釈後、希塩酸で抽出した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣の 40% メチルアミン - メタノール (40m1) 溶液を 50°C で 1 時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付した。クロロホルム - メタノール - アンモニア水 (100 : 20 : 2) で溶出し (1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロヘキシル) メチルアミン (0.55 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.10 - 1.80 (10H, m), 2.26 (6H, s), 2.75 (2H, s)

実施例 1

2 - (1 - ジメチルアミノ - 1 - シクロヘキシル) エチルアミン (3.50 g, 20.6 mmol) のジクロロメタン (10m1) 溶液を 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸 1 - ベンゾトリアゾリルエステル (7.00 g, 22.0 mmol) のジクロロメタン (50m1) 溶液に室温下 5 分間で加え、これを同温で 1 時間攪拌した。反応液に希塩酸、クロロホルムを加え、生じた不溶物を濾去後、希塩酸で抽出した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性としメタノール - クロロホルム (1 : 10) で抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付した。アンモニア水-メタノール-クロロホルム (2:15:100) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させて、4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミドを6.25 g (8.6%) 得た。

融点 161-163°C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.09	7.97	11.87	10.02
実験値	60.89	8.09	11.74	10.11

質量分析値: FAB (m/z) 354, 356 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.33-1.50 (6H, m), 1.53-1.68 (4H, m), 1.71 (2H, t, J=9 Hz), 3.48-3.50 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.42 (2H, br s), 6.30 (1H, s), 7.85 (1H, br s), 8.11 (1H, s)

## 実施例2

2-(1-トリフェニルメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン (0.38 g) のジクロロメタン (2m1) を4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 1-ベンゾトリアゾリルエステル (0.35 g) のジクロロメタン (5m1) 溶液に室温下加え、同温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を1規定塩酸 (10m1) 中70°Cで1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄後、炭酸カリウムでアルカリ性とし、メタノール-クロロホルム (1:10) で抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付した。アンモニア水-メタノール-クロロホルム (2:15:100) で溶出して、ヘキサン-酢酸エチルより結晶化させて、4-アミノ-N-[2-(1-アミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを5.0

mg 得た。

融点 103-105°C 酢酸エチル-ヘキサン

質量分析値: EI (m/z) 325, 327 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.05-1.80 (14H, m), 3.35-3.70 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.37 (2H, brs), 6.28 (1H, s), 8.09 (1H, br), 8.10 (1H, s)

実施例1と同様にして、以下の実施例3~17の化合物を製造した。

### 実施例3

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-(1-メチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]ベンズアミド

融点 115-117°C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	60.08	7.71	12.36	10.43
実験値	60.06	7.76	12.33	10.32

質量分析値: EI (m/z) 339, 341 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.05-1.80 (12H, m), 2.28 (3H, s), 3.30-3.60 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.39 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 8.08 (1H, br), 8.10 (1H, s)

### 実施例4

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロペンチル)エチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 185-187°C

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl, 0.4H<sub>2</sub>O, 0.02CHCl<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	58.50	7.74	12.02	10.75

実験値 58.66 7.59 12.07 10.97

質量分析値: EI (m/z) 339, 341 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.46-1.50 (2H, m), 1.56-1.67 (4H, m), 1.78-1.83 (4H, m), 2.27 (6H, s), 3.49-3.53 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.35 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 7.93 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

#### 実施例5

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-[1-(N'-エチル-N'-メチルアミノ)-1-シクロヘキシル]エチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 144-145°C 酢酸エチル-ヘキサン

質量分析値: EI (m/z) 367, 369 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.00-2.70 (18H, m), 3.46 (2H, brs), 3.90 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.82 (1H, brs), 8.09 (1H, s)

#### 実施例6

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジエチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 117-122°C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C 1, 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

C (%) H (%) N (%)

理論値 61.44 8.51 10.75

実験値 61.49 8.27 10.79

質量分析値: EI (m/z) 381, 383 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.03 (6H, brs), 1.26-1.80 (12H, m), 2.61 (4H, brs), 3.42 (2H, brs), 3.89 (3H, s), 4.35 (2H, s),

6.29 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 8.09 (1H, s)

### 実施例7

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンゾエート

融点 137-138°C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.92	7.67	7.89
実験値	60.70	7.70	7.85

質量分析値: EI (m/z) 354, 356 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.32-1.50 (6H, m), 1.54-1.72 (4H, m), 1.86 (2H, t), 2.27 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.32 (2H, t), 4.44 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.83 (1H, s)

### 実施例8

4-アミノ-5-クロロ-N-[3-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)プロピル]-2-メトキシベンズアミド ヘミフマレート モノハイドレート

融点 163-165°C エタノール-酢酸エチル

元素分析値 (C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl, 0.5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	56.81	7.72	9.46	7.99
実験値	56.77	7.58	9.30	8.05

質量分析値: EI (m/z) 367, 369 (フリーアイドとしてM<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.24-1.63 (14H, m), 2.33 (6H, s), 3.22-3.24 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.91 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.92 (1H, t)

## 実施例 9

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘプチル)エチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 137-138°C

元素分析値 (C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C 1, 0.75H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.83	8.32	11.02
実験値	59.91	8.21	11.34

質量分析値: EI (m/z) 367, 369 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.35-1.80 (14H, m), 2.20 (6H, s), 3.28 (2H, m),  
3.82 (3H, s), 5.89 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.67 (1H,  
s), 7.98 (1H, m)

## 実施例 10

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-エトキシベンズアミド

融点 167-168°C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C 1として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	62.03	8.22	11.42
実験値	61.93	8.31	11.39

質量分析値: EI (m/z) 367, 369 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.33-1.46 (6H, m), 1.49 (3H, t, J=7Hz), 1.56-1.65 (4H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.24 (6H, s), 3.36-4.45 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7Hz), 6.28 (1H, s), 7.85 (1H, br), 8.10 (1H, s)

## 実施例 11

5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド ヘミフマレート

融点 205-207°C エタノール-酢酸エチル

元素分析値 (C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C1, 0.5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	56.81	7.72	9.46	7.99
実験値	57.04	7.73	9.41	7.75

質量分析値: EI (m/z) 367, 369 (フリーアイオンとしてM<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.25-1.55 (6H, m), 1.55-1.63 (4H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.84 (3H, d, J=5Hz), 3.25-3.32 (2H, m), 3.93 (3H, s), 6.05 (1H, br), 6.22 (1H, s), 6.53 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.01 (1H, br, J=6Hz)

### 実施例 12

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-ピラニル)エチル]-2-メトキシベンズアミド ヘミフマレート

融点 216-219°C 酢酸エチル

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C1, 0.5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.6H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	53.73	6.93	9.89	8.34
実験値	53.94	6.66	9.51	8.06

質量分析値: EI (m/z) 355, 357 (フリーアイオンとしてM<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.50-1.56 (2H, m), 1.68-1.78 (4H, m), 2.32 (6H, s), 3.26-3.31 (2H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.83 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.00 (1H, t)

## 実施例1 3

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノ-1-エトキシカルボニルビペリジン-4-イル)エチル]-2-メトキシベンズアミド ヘミフマレート

融点 105-110°C 酢酸エチル

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>C1, 0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>・1.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	51.61	7.09	10.94	6.92
実験値	51.48	6.84	10.94	7.07

質量分析値: FAB (m/z) 427, 429 (フリーアイドとしてMH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.17 (3H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 1.62-1.72 (4H, m), 2.23 (6H, m), 3.22-3.44 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.02 (2H, q), 5.90 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.95 (1H, t)

## 実施例1 4

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノ-1-メチルビペリジン-4-イル)エチル]-2-メトキシベンズアミド ヘミフマレート

融点 217-218°C 酢酸エチル

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>C1, 0.5C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>, 0.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	55.10	7.40	12.85	8.13
実験値	55.40	7.23	12.71	8.15

質量分析値: EI (m/z) 368, 370 (フリーアイドとしてM<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.50-1.70 (4H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.52-2.73 (4H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.90 (2H, s), 6.46 (1H, s),

6.47 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.96 (1H, t)

### 実施例 15

5-クロロ-4-ジメチルアミノ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 108-109°C 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	62.89	8.44	11.00	9.28
実験値	62.66	8.51	11.05	9.56

質量分析値: EI (m/z) 381, 383 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.32-1.53 (6H, m), 1.53-1.70 (4H, m), 1.75 (2H, t, J=5Hz), 2.28 (6H, s), 2.89 (6H, s), 3.42-3.50 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.95 (1H, br), 8.16 (1H, s)

### 実施例 16

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 162-163°C

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ClS, 0.3H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	54.11	7.11	11.14	8.50	9.40
実験値	54.38	6.85	11.12	8.54	9.45

質量分析値: FAB (m/z) 372, 374 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.64-1.73 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.

3.9 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.11 (1H, s)

### 実施例17

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル]エチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 139°C

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	63.23	7.96	11.06	9.33
実験値	62.91	7.96	11.06	9.33

質量分析値: FAB (m/z) 380, 382 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.26-1.90 (16H, m), 2.58-2.90 (4H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.88 (1H, br s), 8.08 (1H, s)

実施例1と同様にして以下の実施例18~27の化合物を得た。

### 実施例18

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-(1-ピペリジノ-1-シクロヘキシル)エチル]ベンズアミド

原料化合物: 2-(1-ピペリジノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン

融点 149-150°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.30-1.52 (12H, m), 1.60-1.75 (6H, m), 2.51 (4H, br s), 3.38-3.43 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.39 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.65 (1H, t), 8.09 (1H, s)

### 実施例19

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-[1-(1-ピロリジニル)-1-シクロペンチル]エチル]ベンズアミド

原料化合物：2-[1-(1-ビペリジニル)-1-シクロペンチル]エチルアミン

融点 141-143°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.44-1.85 (14H, m), 2.58-2.68 (4H, m), 3.52 (2H, q, J=8Hz), 3.87 (3H, s), 4.41 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 7.94 (1H, br), 8.06 (1H, s)

#### 実施例20

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-[1-(4-メチルビペラジニル)-1-シクロヘキシル]エチル]ベンズアミド

原料化合物：2-[1-(4-メチルビペリジニル)-1-シクロヘキシル]エチルアミン

融点 183-185°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25-1.45 (6H, m), 1.55-1.85 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.44 (4H, brs), 2.64 (4H, brs), 3.38-3.43 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.63 (1H, t), 8.10 (1H, s)

#### 実施例21

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-[4-(1-ピロリジニル)テトラヒドロ-4-チオピラニル]エチル]ベンズアミド

原料化合物：2-[4-(1-ピロリジニル)テトラヒドロ-4-チオピラニル]エチルアミン

融点 169-170°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.67-1.77 (6H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 1.94-1.99 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.61 (4H, brs), 2.88-2.95 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.89 (3H, s),

4.41 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.71 (1H, t), 8.10 (1H, s)

### 実施例22

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-(1-モルホリノ-1-シクロヘキシル)エチル]ベンズアミド

原料化合物：2-(1-モルホリノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン

融点 184-186°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.37-1.41 (6H, m), 1.60-1.70 (6H, m), 2.57-2.60 (4H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.66-3.69 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.63 (1H, br s), 8.11 (1H, s)

質量分析値: FAB (m/z) 396, 398 (MH<sup>+</sup>)

### 実施例23-(i)

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド (異性体A)

原料化合物：2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)エチルアミン (異性体A)

融点 212-214°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.91 (3H, br s) 1.25-1.45 (6H, m), 1.55-1.75 (3H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.23 (6H, s), 3.38-3.43 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.63 (1H, br s), 8.12 (1H, s)

### 実施例23-(ii)

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド (異性体B)

原料化合物：2-(1-ジメチルアミノ-4-メチル-1-シクロヘキシル)エ

チルアミン（異性体B）

融点 137-138°C

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.90 (3H, d) 1.05-1.13 (2H, m), 1.30-1.36 (1H, m), 1.47-1.63 (6H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.29 (6H, s), 3.44-3.48 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.29 (1H, s), 8.04 (1H, brs), 8.10 (1H, s)

#### 実施例24

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-(1-チオモルホリノ-1-シクロヘキシル)エチル]ベンズアミド

原料化合物：2-(1-チオモルホリノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン

融点 165-167°C

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.26-1.38 (5H, m), 1.52-1.74 (7H, m), 2.63-2.65 (4H, m), 2.89 (4H, brs), 3.36-3.41 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.60 (1H, brs), 8.11 (1H, s)

質量分析値: FAB (m/z) 412, 414 (MH<sup>+</sup>)

#### 実施例25

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4,4-ジメチル-1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド

原料化合物：2-(4,4-ジメチル-1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン

融点 174-175°C

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

$\delta$  : 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.15-1.25 (2H, m), 1.35-1.50 (4H, m), 1.60-1.75 (4H, m), 2.29 (6H, s), 4.45 (2H, q, J=7Hz), 3.89 (3H, s), 4.39 (2H, brs),

6.30 (1H, s), 7.85 (1H, br), 8.11 (1H, s)

### 実施例 2 6

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-(4-メチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチル]ベンズアミド

原料化合物：2-(4-メチルテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチルアミン  
融点 155-157°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.68-1.78 (4H, m), 1.86-1.90 (2H, m), 2.31 (3H, brs), 2.45-2.50 (2H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.42-3.47 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.87 (1H, brs), 8.11 (1H, s)

質量分析値: EI (m/z) 357, 359 (M<sup>+</sup>)

### 実施例 2 7

4-アミノ-N-[2-(4-アミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料化合物：2-(4-アミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチルアミン  
融点 160-162°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.55-1.80 (4H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.97 (1H, brs), 8.09 (1H, s)

### 実施例 2 8

4-[2-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)エチル]-4-ジメチルアミノテトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオキシド・フマル酸塩

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチル]-2-メトキシベンズアミド 0.08g (215 μm)

o 1) の酢酸溶液 (2.0 ml) に、氷冷下で 30% 過酸化水素水 0.4 ml (1.76 mmol) を加えた後、60°C で 1 時間攪拌した。反応溶液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、減圧下濃縮し炭酸カリウムで塩基性とした後 10% メタノール-クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、メタノール:クロロホルム = 1:20) に付し、フマル塩酸とすることによって標題化合物を 30 mg (27%) 得た。

融点 221-225°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.60-1.65 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.87-2.91 (2H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 3.83 (3H, s), 5.92 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.63 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.96 (1H, t)

実施例 29-(i)

4-[2-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)エチル]-4-ジメチルアミノテトラヒドロチオピラン-1-オキシド  
4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチル]-2-メトキシベンズアミド 0.14 g (376  $\mu$ mol) のメタノール溶液 (10 ml) に、氷冷下で過ヨウ素酸ナトリウム 0.10 g (468  $\mu$ mol) の水溶液 (5.0 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。次いで反応溶液をセライト濾過した後減圧下濃縮し水を加え、10% メタノール-クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g、メタノール:クロロホルム = 1:10) に付すことによって標題化合物を 20 mg (14%)、及び実施例 29-(ii) の化合物 27 mg (19%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.67-1.72 (2H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.25 (6

H, s), 2.37-2.45 (2H, m), 2.71-2.75 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.92 (1H, br s), 8.01 (1H, s)

質量分析値: FAB (m/z) 388, 390 (MH<sup>+</sup>)

実施例 29-(ii)

4-[2-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド)エチル]-4-ジメチルアミノテトラヒドロチオピラン-1-オキシド (高極性物質)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.60-1.80 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.90-2.95 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.75 (1H, br s), 8.10 (1H, s)

質量分析値: FAB (m/z) 388, 390 (MH<sup>+</sup>)

実施例 1 と同様にして以下の実施例 30~62 の化合物を得た。

実施例 30

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-イソプロポキシベンズアミド

原料化合物: 4-アミノ-5-クロロ-2-イソプロポキシ安息香酸

融点 146-147°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.37-1.47 (2H, m), 1.55-1.73 (6H, m), 2.25 (6H, s), 3.38-3.44 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.57-4.63 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.90 (1H, br s), 8.11 (1H, s)

実施例 31

4-アミノ-3,5-ジクロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド モノフマレート

原料化合物: 4-アミノ-3,5-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸

融点 193-195°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.70 (10H, m), 1.76 (2H, t), 2.42 (6H, s),  
3.26-3.32 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.06 (2H, s),  
6.55 (2H, s), 7.56 (1H, s), 8.18 (1H, t)

### 実施例 3 2

3-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド

原料化合物：3-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

融点 142-143°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25-1.55 (6H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.76 (2H, t, J=8Hz), 2.25 (6H, s), 3.48 (2H, q, J=8Hz),  
3.76 (3H, s), 3.95 (2H, brs), 6.80 (1H, d, J=2Hz),  
7.27 (1H, d, J=2Hz), 8.28 (1H, br)

### 実施例 3 3

2, 5-ジヒドロキシ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]ベンズアミド・塩酸塩

原料化合物：2, 5-ジヒドロキシ安息香酸

融点 234-238°C (dec)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.15-2.10 (12H, m), 2.74 (6H, s), 3.30-3.60 (2H, m), 6.76 (1H, d, J=9Hz), 6.89 (1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.22 (1H, d, J=3Hz), 8.90 (1H, t, J=6Hz), 9.08 (1H, br), 10.20 (1H, br), 11.56 (1H, br)

### 実施例 3 4

4-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロ

ヘキシル) エチル] ベンズアミド

原料化合物：4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸

融点 148-149°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.10-1.75 (10H, m), 1.87 (2H, t, J=6Hz), 2.36 (6H, s), 3.47 (2H, t, J=6Hz), 3.92 (2H, brs), 6.10 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 6.17 (1H, d, J=2Hz), 7.02 (1H, d, J=9Hz)

実施例 3 5

2, 4-ジヒドロキシ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチル] ベンズアミド・塩酸塩

原料化合物：2, 4-ジヒドロキシ安息香酸

融点 247-251°C (dec)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.15-1.90 (10H, m), 1.99 (2H, t, J=8Hz), 2.74 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 6.76 (1H, d, J=9Hz), 6.88 (1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.21 (1H, d, J=3Hz), 8.88 (1H, t, J=5Hz), 9.07 (1H, br), 10.07 (1H, br), 11.57 (1H, br)

実施例 3 6

2-アミノ-3, 5-ジクロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチル] ベンズアミド

原料化合物：2-アミノ-3, 5-ジクロロ安息香酸

融点 85-86°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.10-1.75 (10H, m), 1.81 (2H, t, J=6Hz), 2.36 (6H, s), 3.45 (2H, q, J=6Hz) 6.28 (2H, brs), 7.17 (1H, s), 7.31 (1H, s), 9.97 (1H, br)

## 実施例 3 7

4-アミノ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド・2塩酸塩

原料化合物：4-アミノ-2-メトキシ安息香酸

融点 160-165°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.15-1.24 (1H, m), 1.35-1.52 (2H, m), 1.55-1.65 (1H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 1.95 (2H, t), 2.74 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.36-3.42 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.51 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.72 (1H, d), 8.25 (1H, t), 10.09 (1H, br s)

## 実施例 3 8

2-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]ニコチン酸アミド

原料化合物：2-アミノ-5-クロロニコチン酸

融点 133-135°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.08-1.22 (1H, m), 1.28-1.42 (2H, m), 1.48-1.65 (5H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.87 (2H, t), 2.36 (6H, s), 3.43-3.48 (2H, m), 6.54 (2H, s), 7.44 (1H, d), 8.07 (1H, d), 10.13 (1H, br s)

## 実施例 3 9

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-チオフェンカルボキサミド ヘミフマレート

原料化合物：2-テノイルクロライド

融点 175-176°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25-1.50 (6H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.71 (2

H, t), 2.32 (6H, s), 3.18-3.30 (2H, m), 6.54 (1H, s), 7.12-7.14 (1H, m), 7.69-7.73 (2H, m), 8.54 (1H, br s)

#### 実施例40

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-チオフェンスルホナミド ヘミフマレート

原料化合物：2-チオフェンスルホニルクロライド

融点 185-186°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.15-1.45 (6H, m), 1.40-1.60 (6H, m), 2.16 (6H, s), 2.85 (2H, t), 6.56 (1H, s), 7.19 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.92 (1H, d)

#### 実施例41

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-3-チオフェンカルボキサミド ヘミフマレート

原料化合物：チオフェン-3-カルボン酸

融点 168-169°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.27-1.50 (6H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.70 (2H, t), 2.32 (6H, s), 3.20-3.26 (2H, m), 6.54 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.34 (1H, br s)

#### 実施例42

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-4-メチル-2-チオフェンカルボキサミド ヘミフマレート

原料化合物：4-メチル-2-チオフェンカルボン酸

融点 158-160°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25 - 1.50 (6H, m), 1.50 - 1.65 (4H, m), 1.68 (2H, t), 2.21 (3H, s), 2.30 (6H, s), 3.19 - 3.24 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.44 (1H, br s)

#### 実施例4.3

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-3-メチル-2-チオフェンカルボキサミド ヘミフマレート

原料化合物：3-メチル-2-チオフェンカルボン酸

融点 125°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20 - 1.50 (6H, m), 1.50 - 1.67 (4H, m), 1.70 (2H, t), 2.32 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.18 - 3.25 (2H, m), 6.54 (1H, s), 6.94 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.05 (1H, br s)

#### 実施例4.4

4-アミノ-5-クロロ-2, 2-ジメチル-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボキサミド

原料化合物：4-アミノ-5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボン酸

融点 143 - 145°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30 - 1.50 (6H, m), 1.59 (6H, s), 1.50 - 1.75 (6H, m), 2.26 (6H, s), 2.85 (2H, s), 3.40 - 3.46 (2H, m), 4.16 (2H, s), 7.40 (1H, br s), 7.89 (1H, s)

#### 実施例4.5

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボキサミド

原料化合物：4-アミノ-5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸

質量分析値 (m/z) : 366, 368 (MH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30-1.50 (6H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.72 (2H, t), 2.26 (6H, s), 3.06 (2H, t), 3.41-3.46 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.77 (2H, t), 7.67 (1H, br s), 7.89 (1H, s)

#### 実施例 4 6

8-アミノ-7-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボキサミド・フマル酸塩

原料化合物：8-アミノ-7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸

融点 171-173°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.70 (10H, m), 1.75 (2H, t, J=7Hz), 2.43 (6H, s), 3.30 (2H, q, J=7Hz), 4.25-4.45 (4H, m), 5.41 (2H, br s), 6.54 (2H, s), 7.35 (1H, s), 7.99 (1H, br)

#### 実施例 4 7

7-ブロモ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボキサミド・フマル酸塩

原料化合物：7-ブロモ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸

融点 95-100°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25-1.50 (6H, m), 1.53-1.65 (4H, m), 1.69 (2H, t), 2.32 (6H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.33-4.36 (2H, m), 6.56 (2H, s), 7.19 (1H, d), 7.33 (1H, d), 8.25 (1H, t)

## 実施例 4 8

5-クロロ-2, 2-ジメチル-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボキサミド

原料化合物：5-クロロ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボン酸

融点 99-100°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.35-1.45 (6H, m), 1.63 (6H, s), 1.60-1.70 (4H, m), 1.72 (2H, t), 2.26 (6H, s), 3.04 (2H, s), 3.44-3.48 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.63 (1H, br s), 7.90 (1H, s)

## 実施例 4 9

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-7-ベンゾフランカルボキサミド・フマル酸塩

原料化合物：4-アミノ-5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸

質量分析値：FAB (m/z) 364, 366 (free体としてMH<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.70 (10H, m), 1.77 (2H, t), 2.36 (6H, s), 3.31-3.37 (2H, m), 6.43 (2H, s), 6.56 (2H, s), 7.27 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.94 (1H, d), 8.06 (1H, t)

## 実施例 5 0

4-アミノ-2, 2-ジメチル-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボキサミド・2塩酸塩

原料化合物：4-アミノ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボン酸

融点 140-145°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30-1.60 (6H, m), 1.50 (6H, s), 1.60-1.75 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.35-3.48 (2H, m), 6.34 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.70 (1H, t)

### 実施例5 1

6-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド・フマル酸塩

原料化合物：6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸

融点 206-208°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25-1.55 (6H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.73 (2H, t,  $J=8$  Hz), 2.36 (6H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.57 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 8.33 (1H, br)

### 実施例5 2

7-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボキサミド・塩酸塩

原料化合物：7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸

融点 157-162°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.40-1.70 (8H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.97 (2H, t), 2.75 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.30-3.45 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.35-4.38 (2H, m), 7.11 (1H, d), 7.26 (1H, d), 8.40 (1H, t), 9.77 (1H, br s)

### 実施例5 3

6-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]

－4－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンズオキサジン－8－カルボキサミド・ヘミフマレート

原料化合物：6－クロロ－4－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンズオキサジン－8－カルボン酸

融点 107－109°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25－1.50 (6H, m), 1.50－1.65 (4H, m), 1.67 (2H, t), 2.30 (6H, s), 2.87 (3H, s), 3.20－3.30 (2H, m), 3.30－3.36 (2H, m), 4.25－4.35 (2H, m), 6.54 (1H, s), 6.74 (1H, d), 6.91 (1H, d), 8.21 (1H, t)

#### 実施例 5 4

5－クロロ－N－[2－(1－ジメチルアミノ－1－シクロヘキシル)エチル]－2－メチル－7－ベンゾフランカルボキサミド モノオキザレート

原料化合物：5－クロロ－2－メチル－7－ベンゾフランカルボン酸

融点 166－168°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20－1.30 (1H, m), 1.40－1.52 (2H, m), 1.55－1.65 (1H, m), 1.60－1.73 (4H, m), 1.75－1.85 (2H, m), 2.01 (3H, t), 2.52 (3H, s), 2.76 (6H, s), 3.41－3.46 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.51 (1H, t)

#### 実施例 5 5

5－クロロ－N－[2－(1－ジメチルアミノ－1－シクロヘキシル)エチル]－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－7－ベンゾフランカルボキサミド モノオキザレート

原料化合物：5－クロロ－2－メチル－2, 3－ジヒドロ－7－ベンゾフランカルボン酸

融点 141－143°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.15 - 1.25 (1H, m), 1.40 - 1.52 (5H, m), 1.50 - 1.70 (5H, m), 1.72 - 1.82 (2H, m), 1.94 (2H, t), 2.74 (6H, s), 2.86 (1H, dd), 3.37 - 3.45 (3H, m), 5.12 - 5.17 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.06 (1H, t)

## 実施例 5 6

6-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]  
-8-クロマンカルボキサミド ヘミフマレート

原料化合物 : 6-クロロ-8-クロマンカルボン酸

融点 88 - 92°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25 - 1.50 (6H, m), 1.50 - 1.65 (4H, m), 1.59 (2H, t), 1.90 - 1.95 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.80 (2H, t), 3.20 - 3.30 (2H, m), 4.27 (2H, t), 6.54 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.29 (1H, t)

## 実施例 5 7

5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]  
-7-ベンゾフランカルボキサミド ヘミフマレート

原料化合物 : 5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸

融点 183 - 184°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25 - 1.50 (6H, m), 1.50 - 1.60 (4H, m), 1.79 (2H, t), 2.35 (6H, s), 3.30 - 3.40 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.58 (1H, t)

## 実施例 5 8

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-1H-ベ

## ンズイミダゾール-5-カルボキサミド

原料化合物：1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸・塩酸塩

融点 90-92°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.17-1.90 (10H, m), 1.90 (2H, t), 2.35 (6H, s),  
 3.50-3.65 (2H, m), 7.30-7.90 (2H, m), 8.05-8.40  
 (2H, m), 9.63 (1H, br s)

## 実施例 59

5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2,3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボキサミド

原料化合物：5-クロロ-2,3-ジヒドロ-7-ベンゾフランカルボン酸

融点 97-98°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30-1.50 (6H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.75 (2H, t), 2.27 (6H, s), 3.25 (2H, t), 3.44-3.50 (2H, m), 4.74 (2H, t), 7.23 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.00 (1H, br s)

## 実施例 60

6-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

モノフマレート

原料化合物：6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸

融点 134-138°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.55 (6H, m), 1.52-1.67 (4H, m), 1.72 (2H, t), 2.38 (6H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 4.22 (2H, t), 6.31 (1H, br s), 6.56 (2H,

s), 6.66 (1H, d), 6.85 (1H, d), 8.23 (1H, t)

### 実施例 6 1

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-1H-インドール-3-カルボキサミド

原料化合物：1H-インドール-3-カルボン酸

融点 184-186°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.25-1.50 (6H, m), 1.50-1.70 (6H, m), 2.21 (6H, s), 3.22-3.28 (2H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.85-7.88 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.14 (1H, d), 11.50 (1H, br s)

### 実施例 6 2

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル 1H-インドール-3-カルボキシレート

原料化合物：1H-インドール-3-カルボン酸

融点 127-128°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.30-1.55 (6H, m), 1.58-1.75 (4H, m), 1.95 (2H, t), 2.30 (6H, s), 4.14 (2H, t), 7.26-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.77 (1H, br s)

### 実施例 6 3

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキサミド・塩酸塩

60%油性水素化ナトリウム (0.08g) のテトラヒドロフラン (3m1) 懸濁液に1-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール0.18gを室温下加えて10分間攪拌後、反応液にクロロギ酸トリクロロ

メチル 0.50 g を氷冷下加え同温で 5 分間攪拌した。反応液を濾過後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付し、酢酸エチルで溶出して 3-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボン酸クロリドを得た。この酸クロリドのジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を 2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチルアミン 0.20 g、トリエチレンアミン 0.20 g のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に室温下加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に水と炭酸カリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール-アンモニア水 (100:15:2) で溶出して標題化合物の遊離体 60 mg を得、これを塩酸塩とした。

融点 200-202°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.15-1.30 (2H, m), 1.40-1.95 (8H, m), 1.52 (6H, d,  $J$ =7 Hz), 2.02 (2H, t,  $J$ =8 Hz), 2.74 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 7.13 (1H, t,  $J$ =7 Hz), 7.22 (1H, t,  $J$ =7 Hz), 7.43 (1H, d,  $J$ =7 Hz), 8.09 (1H, d,  $J$ =7 Hz), 8.92 (1H, t,  $J$ =6 Hz), 10.19 (1H, br)

実施例 1 と同様にして以下の実施例 64~68 の化合物を得た。

#### 実施例 64

6-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボキサミド

原料化合物：6-クロロ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボン酸

融点 153-155°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.35-1.50 (6H, m), 1.57-1.72 (4H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 2.28 (6H, s), 3.53-3.59 (2H, m), 7.63

(1H, d), 7.67 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.29 (1H, d)  
10.14 (1H, br s)

### 実施例 6 5

**N- [2- (1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチル] - 2 (1H) -キノロン-3-カルボキサミド**

原料化合物：2 (1H) -キノロン-3-カルボン酸

融点 255-260°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ : 1.30-1.52 (6H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 2.29 (6H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 7.26-7.39 (2H, m), 7.64 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 9.03 (1H, s), 9.73 (1H, br s), 11.43 (1H, br s)

### 実施例 6 6

**N- [2- (1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチル] - 1-イソプロピル-2 (1H) -キノロン-3-カルボキサミド・塩酸塩**

原料化合物：1-イソプロピル-2 (1H) -キノロン-3-カルボン酸

融点 217-220°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 1.10-1.30 (1H, m), 1.60 (6H, d), 1.40-1.75 (7H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.01 (2H, t), 2.77 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.40-3.52 (2H, m), 5.10-5.60 (1H, br s), 7.36 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.82 (1H, s), 9.70-9.90 (2H, m)

### 実施例 6 7

**N- [2- (1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル) エチル] - 1-メチル-2 (1H) -キノロン-3-カルボキサミド**

原料化合物：1-メチル-2 (1H) -キノロン-3-カルボン酸

融点 140-142°C

核磁気共鳴スペクトル (CDC<sub>13</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.35 - 1.50 (6H, m), 1.55 - 1.75 (4H, m), 1.76 - 1.81 (2H, m), 2.28 (6H, s), 3.45 - 3.51 (2H, m), 3.80 (3H, s), 7.33 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.85 (1H, br s)

## 実施例 6 8

N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-1-エチル-2(1H)-キノロン-3-カルボキサミド・塩酸塩

原料化合物：1-エチル-2(1H)-キノロン-3-カルボン酸

融点 225 - 227°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.13 - 1.31 (1H, m), 1.27 (3H, t), 1.40 - 1.65 (3H, m), 1.60 - 1.80 (4H, m), 1.75 - 1.90 (2H, m), 2.02 (2H, t), 2.77 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.45 - 3.51 (2H, m), 4.40 (2H, q), 7.39 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.87 (1H, s), 9.83 (1H, br s), 9.90 (1H, t)

## 実施例 6 9

1-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-3-(2-メトキシフェニル)ウレア

2-メトキシフェニルイソシアネート0.15gのジクロロメタン(5m1)溶液に、2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン0.15gのジクロロメタン(1m1)溶液を室温下加え、同温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g)に付した。クロロホルム-メタノール-アンモニア水(100:10:2)で溶出して標題化合物57mgを得た。

融点 131-133°C

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.15-1.65 (10H, m), 1.72 (2H, t, J=7Hz), 2.18 (6H, s), 3.32 (1H, br t, J=7Hz), 3.84 (3H, s), 6.49 (1H, br), 6.69 (1H, br s), 6.85 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz)

#### 実施例 70

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミノ-1-イソブロピルベンズイミダゾール

2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチルアミン0.50gと2-クロロ-1-イソブロピルベンズイミダゾール0.21gを120°Cで6時間攪拌した。反応物に水と炭酸カリウムを加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15g)に付した。クロロホルム-メタノール-アンモニア水(100:10:2)で溶出して標題化合物0.08gを得た。

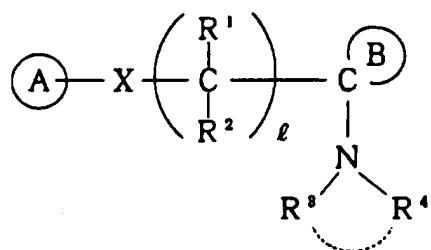
融点 155-157°C

核磁気共鳴スペクトル (CDC13, TMS内部標準)

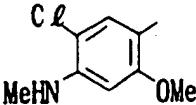
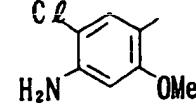
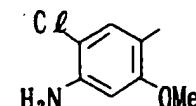
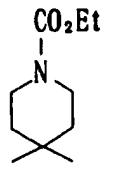
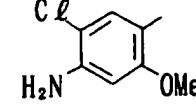
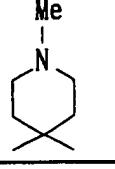
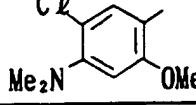
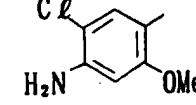
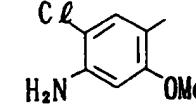
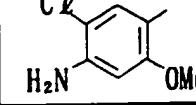
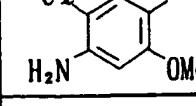
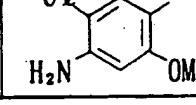
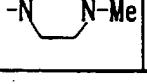
$\delta$  : 1.05-1.20 (2H, m), 1.30-1.70 (8H, m), 1.55 (6H, d, J=7Hz), 1.96 (2H, t, J=6Hz), 2.34 (6H, s), 3.59 (2H, t, J=6Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 6.96 (1H, t, J=7Hz), 7.05 (1H, t, J=7Hz), 7.16 (1H, d, J=7Hz), 7.46 (1H, d, J=7Hz), 7.78 (1H, br)

以下表3に実施例で得られた化合物の構造を示す。

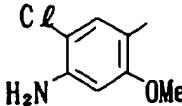
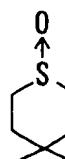
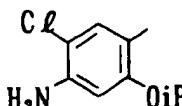
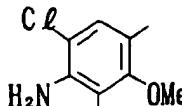
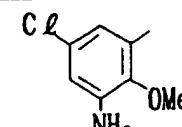
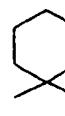
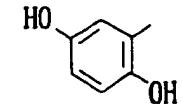
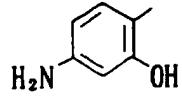
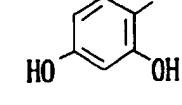
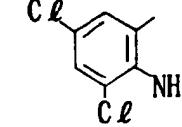
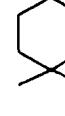
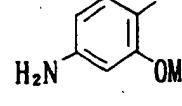
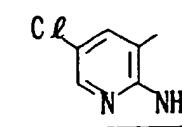
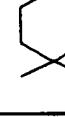
表 3

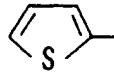
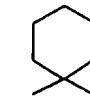
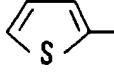
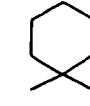
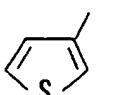
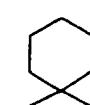
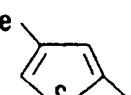
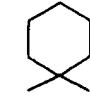
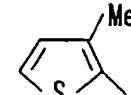
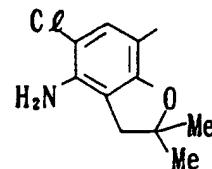
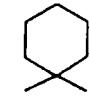
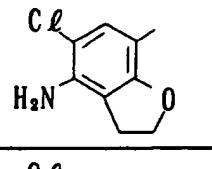
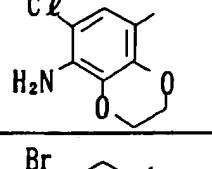
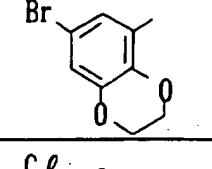
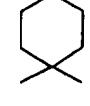
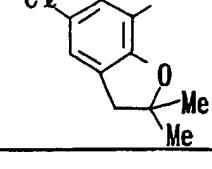
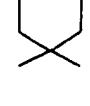


実施例 番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	l	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩等
1		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
2		-CONH-	H	H	2		H	H	free
3		-CONH-	H	H	2		H	Me	free
4		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
5		-CONH-	H	H	2		Me	Ee	free
6		-CONH-	H	H	2		Et	Et	free
7		-COO-	H	H	2		Me	Me	free
8		-CONH-	H	H	3		Me	Me	1/2 フマル 酸塩 1 水和物
9		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
10		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free

実施例 番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ℓ	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩 等
11		-CONH-	H	H	2		Me	Me	
12		-CONH-	H	H	2		H	H	
13		-CONH-	H	H	2		H	Me	
14		-CONH-	H	H	2		Me	Me	
15		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
16		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
17		-CONH-	H	H	2				free
18		-CONH-	H	H	2				free
19		-CONH-	H	H	2				free
20		-CONH-	H	H	2				free

実施例番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ℓ	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩等
21		-CONH-	H	H	2				free
22		-CONH-	H	H	2				free
23-(i)		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free 異性体A
23-(ii)		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free 異性体B
24		-CONH-	H	H	2				free
25		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
26		-CONH-	H	H	2		H	Me	free
27		-CONH-	H	H	2		H	H	free
28		-CONH-	H	H	2		Me	Me	フマル酸 塩
29-(i)		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free

実施例 番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ℓ	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩等
29-(ii)		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free 高極性 物質
30		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
31		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
32		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
33		-CONH-	H	H	2		Me	Me	塩酸塩
34		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
35		-CONH-	H	H	2		Me	Me	塩酸塩
36		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
37		-CONH-	H	H	2		Me	Me	2 塩酸 塩
38		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free

実施例 番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ℓ	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩等
39		-CONH-	H	H	2		Me	Me	1/2 フマル酸塩
40		-SO <sub>2</sub> NH-	H	H	2		Me	Me	1/2 フマル酸塩
41		-CONH-	H	H	2		Me	Me	1/2 フマル酸塩
42		-CONH-	H	H	2		Me	Me	1/2 フマル酸塩
43		-CONH-	H	H	2		Me	Me	1/2 フマル酸塩
44		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
45		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
46		-CONH-	H	H	2		Me	Me	フマル酸塩
47		-CONH-	H	H	2		Me	Me	フマル酸塩
48		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free

実施例 番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ℓ	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩等
49		-CONH-	H	H	2		Me	Me	フマル酸塩
50		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
51		-CONH-	H	H	2		Me	Me	フマル酸塩
52		-CONH-	H	H	2		Me	Me	塩酸塩
53		-CONH-	H	H	2		Me	Me	1/2フマル酸塩
54		-CONH-	H	H	2		Me	Me	シュウ酸塩
55		-CONH-	H	H	2		Me	Me	シュウ酸塩
56		-CONH-	H	H	2		Me	Me	1/2フマル酸塩
57		-CONH-	H	H	2		Me	Me	1/2フマル酸塩
58		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free

実施例 番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ℓ	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩等
59		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
60		-CONH-	H	H	2		Me	Me	フマル 酸塩
61		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
62		-COO-	H	H	2		Me	Me	free
63		-CONH-	H	H	2		Me	Me	塩酸塩
64		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
65		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
66		-CONH-	H	H	2		Me	Me	塩酸塩
67		-CONH-	H	H	2		Me	Me	free
68		-CONH-	H	H	2		Me	Me	塩酸塩

実施例 番号	A 環	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ℓ	B 環	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	塩等
69		-NHCONH-	H	H	2		Me	Me	free
70		-NH-	H	H	2		Me	Me	free

(なお表中、Me、Etは前記の意味を、iPrはイソプロピル基を意味する)

## 処方例

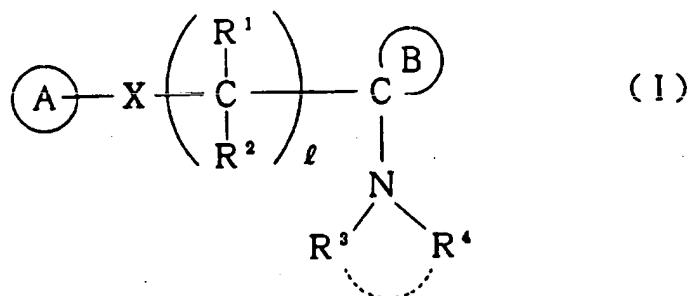
つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

錠 剤	(m g)
本発明化合物	1 0 . 0
乳糖	1 0 9 . 6
微結晶セルロース	2 7 . 4
軽質無水ケイ酸	1 . 5
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5

本発明化合物 3 0 g、乳糖 3 2 8 . 8 g および微結晶セルロース 8 2 . 2 g を DC 型混合機を用いて混合した。混合物をローラーコンパクターを用いて圧縮成形し、フレーク状圧縮物を得た。ハンマーミルを用い、フレーク状圧縮物を粉碎し、粉碎品を 2 0 M e s h 篩を用いて篩過した。篩過品に軽質無水ケイ酸 4 . 5 g およびステアリン酸マグネシウム 4 . 5 g を加え、DC 型混合機で混合した。混合品を直 径 7 . 5 mm の臼杵を用いて打錠し、一錠重量 1 5 0 m g の錠剤 3 0 0 0 錠を得た。

## 請 求 の 範 囲

1. 式(I)で示される置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。

A環：以下のA群の置換基から選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

- 1) ベンゼン環、
- 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個のヘテロ原子を有する单環式5又は6員ヘテロ環、又は
- 3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1乃至3個のヘテロ原子を有する環原子数8乃至10個の2環式縮合ヘテロ環。

X：式-CONR<sup>5</sup>-、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-、-COO-、-NR<sup>6</sup>-又は、-NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>-で示される基（ここに、R<sup>5</sup>、並びにR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一又は異って水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する）。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>：同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基。

l：2又は3。

B環：以下のB群の置換基から選択される1又は2以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

- 1) 炭素数3乃至8個のシクロアルカン環、又は
- 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個の

ヘテロ原子を有する単環式4乃至7員飽和ヘテロ環。

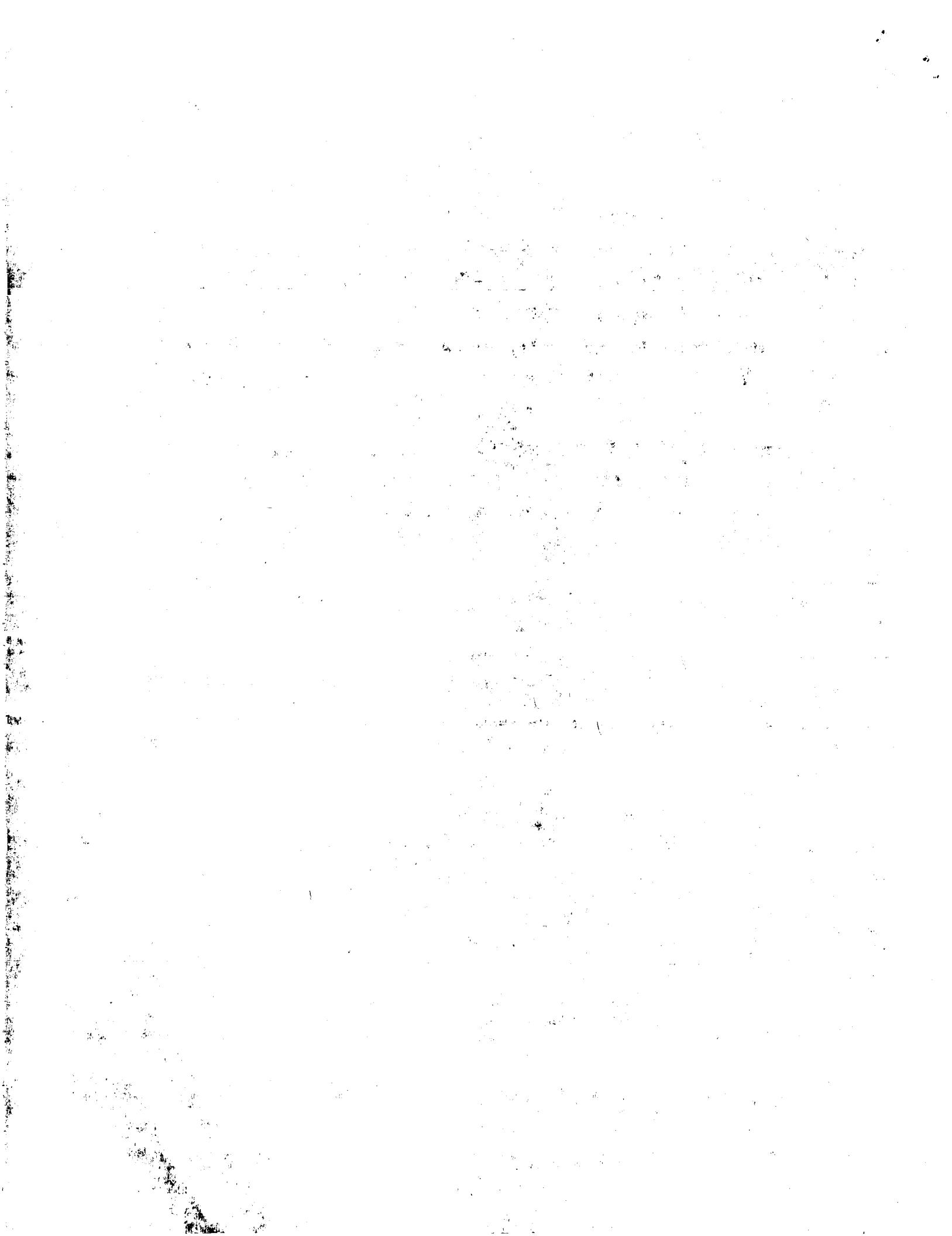
$R^3$  及び $R^4$  : 同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基。ただし、

$R^3$  と $R^4$  とは隣接窒素原子と共に一体となり、低級アルキル基で置換されていてもよく、さらに式- $O-$ 、- $S(O)_n$ -又は- $NR^6$ -で示される基を含有していてもよい4乃至7員の飽和ヘテロ環を形成してもよい（ここに、 $n$ は0、1又は2を示し、 $R^6$  は前記の意味を有する）。

A群置換基：ハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、オキソ基、低級アルコキシ基又は式- $NR^6R^{10}$ で示される基（ここに $R^6$  及び $R^{10}$ は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を意味する）。

B群置換基：低級アルキル基、水酸基、オキソ基、低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基。]

9 式(II)で示される化合物又はその製造学的に許容される形であらわす



1) 炭素数5又は6個のシクロアルカン環、又は  
 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個の  
 ヘテロ原子を有する単環式5又は6員の飽和ヘテロ環  
 である請求の範囲第2項記載の化合物。

6.  $X^1$  が式-CONH-で示される基であり、 $\ell$  が2である請求の範囲第4項記載の化合物。

7.  $X^1$  が式-CONH-で示される基であり、B環がB群の置換基（ここにB群の置換基は請求の範囲第1項に記載の意味を有する）から選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよい、

1) 炭素数5又は6個のシクロアルカン環、又は  
 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個の  
 ヘテロ原子を有する単環式5又は6員の飽和ヘテロ環  
 である請求の範囲第5項記載の化合物。

8.  $\ell$  が2であり、B環がB群の置換基（ここにB群の置換基は請求の範囲第1項に記載の意味を有する）から選択される1又は2以上の置換基で置換されていてもよい、

1) 炭素数5又は6個のシクロアルカン環、又は  
 2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された1又は2個の  
 ヘテロ原子を有する単環式5又は6員の飽和ヘテロ環  
 である請求の範囲第5項記載の化合物。

9.  $X^1$  が式-CONH-で示される基である請求の範囲第8項記載の化合物。

10. 4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-メチルアミノ-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロペンチル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-ジメチルアミノ-1-シクロヘキ

シル) エチル] - 2-エトキシベンズアミド、

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(4-ジメチルアミノテトラヒドロ-4-チオピラニル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、

4-アミノ-5-クロロ-N-[2-(1-(1-ピロリジニル)-1-シクロヘキシル)エチル]-2-メトキシベンズアミド、若しくは4-アミノ-5-クロロ-N-[2-[4-(1-ピロリジニル)テトラヒドロ-4-チオピラニル]エチル]-2-メトキシベンズアミド、又はこれらの製薬学的に許容される塩。

11. 請求の範囲第1乃至第10項のいずれかの項に記載の置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

12. 請求の範囲第1乃至第10項のいずれかの項に記載の置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬。

13. 5-HT<sub>4</sub>受容体を介する反応の低下を伴う疾患の予防及び/又は治療用の薬剤を製造するための請求の範囲第1乃至第10項のいずれかの項に記載の置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の使用。

14. 請求の範囲第1乃至第10項のいずれかの項に記載の置換アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の有効量を5-HT<sub>4</sub>受容体を介する反応の低下を伴う疾患に罹患した又は罹患するおそれのある患者に投与することからなる5-HT<sub>4</sub>受容体を介する反応の低下を伴う疾患の予防及び/又は治療方法。

15. 中枢神経系障害の予防及び/又は治療薬である請求の範囲第12項記載の5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬。

16. 消化管運動障害の予防及び/又は治療薬である請求の範囲第12項記載の5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬。

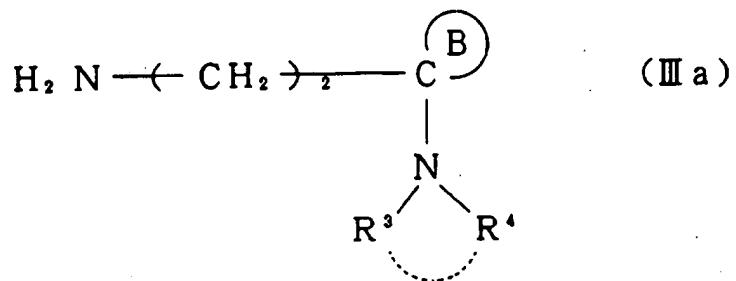
17. 心機能不全に伴う疾患の予防及び/又は治療薬である請求の範囲第12項に記載の5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬。

18. 泌尿器系疾患の予防及び/又は治療薬である請求の範囲第12項記載の5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬。

19. 脊髄損傷又は骨盤底不全症に起因する排便又は排尿困難の予防及び／又は治療薬である請求の範囲第12項記載の5-HT<sub>1</sub>受容体作動薬。

20. 抗侵害受容作用剤である請求の範囲第12項記載の5-HT<sub>1</sub>受容体作動薬。

21. 式(IIIa)で示されるジアミン誘導体又はその塩。



(式中、B環、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、請求の範囲第1項記載の意味を有する)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01587

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C211/35, 229/64, 235/54, 237/38, C07D227/04, 227/06, 235/04, 235/24, 265/36, 295/12, 307/78, 309/14, 311/04,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C211/35, 229/64, 235/54, 237/38, C07D227/04, 227/06, 235/04, 235/24, 265/36, 295/12, 307/78, 309/14, 311/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 93/03725, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), March 4, 1993 (04. 03. 93) & EP, 600955, A1	1 - 21

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
October 24, 1995 (24. 10. 95)

Date of mailing of the international search report  
November 21, 1995 (21. 11. 95)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01587

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 1.4  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 1.4 relates to therapeutic methods for the human body.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest


The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01587

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

333/34, 333/38, 335/02, 487/04, A61K31/165, 31/27, 31/335,  
31/395

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

333/34, 333/38, 335/02, 487/04, A61K31/165, 31/27, 31/335,  
31/395

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int Cl<sup>o</sup> C07C 211/35, 229/64, 235/54, 237/38,  
C07D 227/04, 227/06, 235/04, 235/24,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int Cl<sup>o</sup> C07C 211/35, 229/64, 235/54, 237/38,  
C07D 227/04, 227/06, 235/04, 235/24,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 93/03725, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 4. 3月. 1993 (04. 03. 93) & EP, 600955, A1	1-21

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

24. 10. 95

## 国際調査報告の発送日

21. 11. 95

## 名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便 号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

一 色 由美子

4 H 7 5 3 7

電話番号 03-3581-1101 内線

3443

## 第Ⅰ編 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

人体に対する治療方法である。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4 (a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ編 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第2ページA欄の続き

265/36, 295/12, 307/78, 309/14, 311/04,  
333/34, 333/38, 335/02, 487/04  
A61K31/165, 31/27, 31/335, 31/395

## 第2ページB欄の続き

265/36, 295/12, 307/78, 309/14, 311/04,  
333/34, 333/38, 335/02, 487/04  
A61K31/165, 31/27, 31/335, 31/395

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**